د. ياسين محمد يونس

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

التهاب السحايا الدرني

عند الأطفال

Tuberculous meningitis in children

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

بإشراف | رئاسة
أ.د.مجيب ملحم & أ.د. مازن حداد

2009-2008

الإهداء

إلى من تعبا لكي أكون ،وضحيا كي أمضي.

أبي وأمي..

إلى كل من يسعى بفكره و يعمل بيده لخير هذه الإنسانية،ولرسم البسمة على شفاه أطفالنا.

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى أساتذتنا الكرام الذين أعطونا من خبرتهم وعلمهم الكثير،فكانوا خير عون لنا في دراستنا ،وأخص منهم بالشكر والاحترام **أ.د.مجيب ملحم** الذي تفضل بالإشراف على هذا العمل.

والشكر كل الشكر أيضا إلى أ.د.عصام أنجق و د.غروب الخير اللذان تفضلا بمناقشة هذا البحث وإغنائه بملاحظاتهما.

الدراسة النظرية:

أولا: لمحة عامة عن التدرن:

- مقدمة.
- لمحة تاريخية.
- العصية الدرنية.
- الوبائيات.
- طرق العدوى.

ثانيا: التهاب السحايا الدرني:

- الآلية الإمراضية.
- المظاهر السريرية.
- الفحوصات المخبرية.
- الدراسة الشعاعية:

صورة الصدر الشعاعية البسيطة.

التصوير الشعاعي للدماغ.

- فحص قعر العين.
- تفاعل السلين.
- التشخيص.
- التشخيص التفريقي.
- معالجة التهاب السحايا الدرني.
- الاختلاطات والعقابيل.
- الإنذار.
- الوقاية:

الوقاية الكيماوية.

لقاح BCG.

إجراءات السيطرة على المرض.

مقدمة:

عندما اكتشفت العصية الدرنية من قبل روبرت كوخ عام 1882 كانت مسؤولة عن حوالي 7/1 من الوفيات في أوربا (4)، والآن وبعد مرور حوالي قرن وربع القرن على اكتشاف العصية لا يزال التدرن أحد أهم أسباب الوفيات الخمجية خاصة في البلدان النامية،حيث يقدر أن نحو ثلث سكان الأرض مخموجون بالعصية الدرنية مع ظهور 8 ملايين إصابة جديدة ووفاة 3 ملايين شخص بسبب التدرن سنويا.

وعلى الرغم من أن التدرن الرئوي هو الأكثر شيوعا"إلا أن التدرن السحائي هو الاختلاط الأكثر خطورة للتدرن،وهو السبب الأول للوفاة عند الأطفال المصابين بالتدرن، والموت هو النتيجة الحتمية بدون معالجة،وتحدث الوفاة وسطيا" بعد حوالي 3-4 أسابيع من بدء الأعراض العصبية،وإن كشف هذا الداء في مراحله الأولى وعلاجه بشكل فعال يقود إلى الشفاء التام في كافة الحالات تقريبا،أما التأخر بالتشخيص فيؤدي غالبا إلى الوفاة أو إلى حدوث عقابيل حتى مع إعطاء المعالجة الفعالة.

لمحة تاريخية: (36،13)

التدرن مرض موجود منذ العام 2000 قبل الميلاد على الأقل،حيث وجدت الدرنات في الأجسام المحنطة منذ ذلك الوقت،ووجدت أيضا بعض الكتابات القديمة ذات العلاقة بالتدرن في كتابات البابليين والمصريين والصينيين.

أول ما وصف التدرن سريريا عام 1830 من قبل Schonleine واستخدم المصطلح Tuberculosis أول مرة عام 1839 واشتق من الكلمة اللاتينية Tubercula التي تعني كتلة أو تجمع أو ورم.

كما لاحظ الطبيب الفرنسي parrot أنه عندما توجد عقدة قصبية درنية يتواجد عادة آفة رئوية مشاركة(قانون باروت)،لكن الوصف الدقيق للبؤرة الدرنية كان من قبل Anton Ghon أستاذ التشريح المرضي في براغ.

انتشر التدرن بشكل وباني في أوربا والولايات المتحدة في القرن التاسع عشر،مما دفع إلى البحث عن أسباب وطرق علاج هذا الداء الوبيل،وقد وصف Gaspard Bayle (وهو طبيب فرنسي) الآفات المحدثة بالتدرن

فـي 900 جثـة،أما Rene Theophile وهـو طبيـب فرنسـي آخـر فقد وصـف تطور المرض بدءا من البؤرة الدرنية البدئية إلى مراحله النهائية.

فـي عـام 1882 اكتشـف العـالم الألمـاني Robert-Koch العصـية الدرنيـة وأوضـح سبل انتقالهـا،وفي بـاريس عمل Alpert-Calmette &Camille-Guerin علـى عصـيات درنيـة بقريـة فـي معهـد باسـتور وتمكنـا عـام 1921 مـن تحضـير لقـاح الـBCG(Bacille Calmette-Guerin) ،وفـي عـام 1944 طـوّر العـالم الأمريكـي Selman-Waksman الستربتومايسين من أحد الفطور المسماة Streptomyces Lavendula كـأول عامـل فعّـال مضـاد للعصـيات الدرنيـة، ومـع اكتشـاف الأدويـة الأخرى لاحقا انخفض معدل التدرن بشكل ملحوظ حتـى العام 1980 (1 لكل 100 ألف في الولايات المتحدة الأمريكيـة) حيث ظـن الخبـراء أن التدرن سيتم استئصاله بحلول العام 2010 ولكن عـادت معدلات التدرن للارتفـاع فـي منتصـف الثمانينات حتى عام1992 حيث بدأ بالانخفاض مجددا في الولايـات المتحدة، وفـي عـام 2004 سجلت حوالي 14500 إصابة بالتدرن في USA .

أمـا فـي البلـدان الناميـة فقد اسـتمرت معـدلات الوقـوع والانتشـار بالزيـادة،وفي عـام 2005 قدرت منظمة الصحة العالمية أن ثلث سكان العالم خُمِجوا بالعصـية الدرنيـة في فترة ما من حياتهم.

العصية الدرنية:

تنتمي العصية الدرنية إلى جنس المتفطرات Mycobacterium genus ويحوي هذا الجنس أكثر من 50 نوعا آخراً يشار إليها بالمتفطرات غير الدرنية. يعرف التدرن أنه المرض المحدث بأحد أعضاء معقد المتفطرات الدرنية وهي:المتفطرات الدرنية Mycobacterium Tuberculosis والمتفطرات البقرية M.Bovis بالإضافة إلى M.Africanum & M.Microti & M.Canetti ، إن المتفطرة الدرنية هي السبب الأهم للتدرن عند الإنسان الذي يعتبر الثوي الوحيد لها.(43)

العصية الدرنية هي عصية غير متحركة ولاتشكل الأبواغ ،هوائية مجبرة،طولها حوالي 2-4 مكرومتر،تتجمع أحيانا بشكل السبحة أو ترتص في العينات الملونة أو المزروعة،إن أهم ما يميز المتعضيات التي تنتمي لجنس المتفطرات هو الغلاف الخلوي الذي يتألف من عدة جزيئات أهمها الببتيدوغليكان Peptidoglycan وال

Mycolic acids بالإضافة إلى عديدات السكريد الشحمية،يعتبر Mycolic acid المكون الأكبر لغلاف الخلية إذ يشكل أكثر من 50% من وزنه.

إن هذا التركيب يعطي المتفطرات قابلية تلون خاصة بها ،فهي تتلون بشكل إيجابي خفيف بملون غرام،إلا أنها تتلون بشكل أفضل بملونات أخرى مثل:Ziehl neelsen أو Kinyoun ،لكن يجب أن تحوي العينة المدروسة 10^4 cfu/ml (Colony forming units) لكي تعطي نتائج إيجابية.(1)

إن التلوين بأحد أصبغة الفلوروكروم مثل الاورامين o أو الرودامين أكثر حساسية إلا أنه يلون العصيات الحية والمقتولة أما الملونات السابقة فتلون العصيات الحية فقط ، حالما تتلون العصيات الدرنية فإنها تقاوم نزع التلوين بالإتانول مع حمض كلور الماء أو بالحموض الأخرى مما دعى إلى تسميتها بالعصيات المقاومة للحمض AFB (Acid-fast bacillus).

إن الاعتماد على الكشف المباشر للعصيات الدرنية بتلوين العينات بالملونات المذكورة سابقا ذو حساسية قليلة نسبيا ،كما أنه لا يميز المتفطرات الدرنية عن باقي أنواع المتفطرات لذلك يستحسن زرع العينات المأخوذة للحصول على نتائج أكثر حساسية ونوعية.تنمو المتفطرات بشكل عام ببطء إذ يستغرق تشكل كل جيل 20-24 ساعة(مقارنة ب 20 دقيقة بالنسبة ل E.coli) كما أنها تحتاج لأوساط خاصة مثل الآغار مع البطاطا (Lowenstien-jensen) أو الألبومين مع الآغار (middle brook) وعلى الرغم من أن الزرع على هذه الأوساط أكثر حساسية من التحري المباشر إلا أنه يستغرق عدة أسابيع إلى عدة أشهر(حسب الكمية البدئية للمتعضيات) بالإضافة إلى 3-4 أسابيع أخرى من أجل التحسس الجرثومي.

لقد تم العمل على تطوير أوساط زرع سائلة أكثر حساسية و أسرع من الأوساط السابقة،إن الأوساط المعتمدة على المرق (Broth-based) تتميز بهذه الخصائص، وتعتمد هذه الأوساط على استخدام مغذيات موسومة شعاعيا،وتتعلق سرعة إعطاء النتائج بكمية المتعضيات في العينة،إذ يمكن لها كشف المتفطرات خلال 8 أيام في الأوساط إيجابية اللطاخة وحوالي 14 يوماً في الأوساط السلبية.

بعد عزل المتفطرات يجب تمييز المتفطرات الدرنية عن الأنواع الأخرى ويتم ذلك عادة بالمظاهر الشكلية والكيمياحيوية بالإضافة إلى الاختبارات الحديثة المتعلقة

بدراسة الDNA. تتميز المتفطرات الدرنية ببطء نموها مقارنة بمعظم المتفطرات الأخرى ، لاتأخذ الصباغ وتشكل مستعمراتها ما يشبه الحبال(Corded colonies) على وسط لوفنشتاين، كما تتميز بقدرتها على إرجاع النترات وإيجابية اختبار النياسين كما أنها تمتلك فعالية أنزيمية خفيفة للكاتلاز والتي تتعطل بدرجة الحرارة 68 درجة مئوية.(19،26)

الوبائيات:

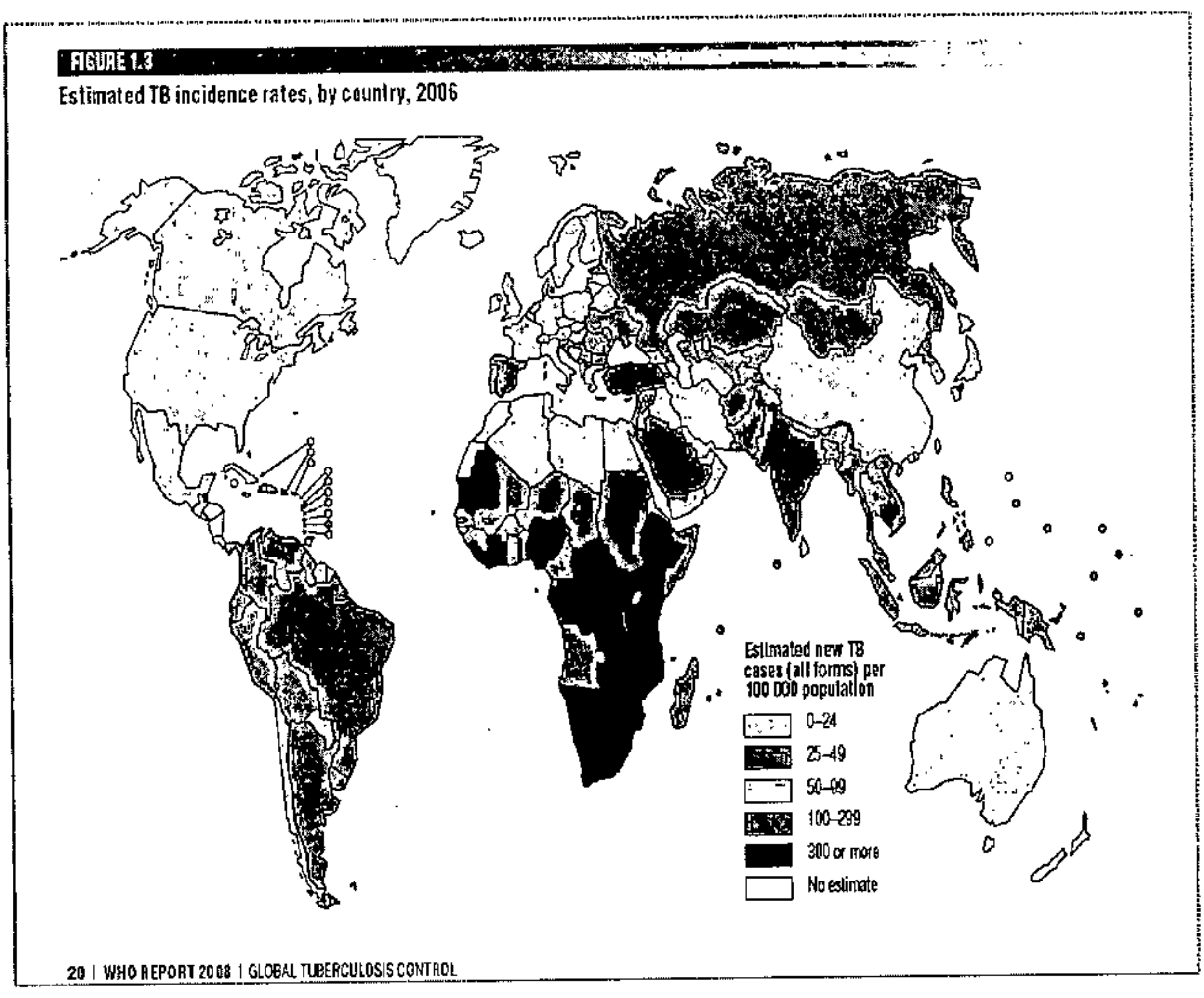
لقد انخفضت حالات التدرن المسجلة سنويا في الولايات المتحدة الأمريكية بنسبة 74% بين عامي 1953 (84304 حالة)و1985 (22201 حالة)،لكن عادت للارتفاع بعد ذلك لتسجل ذروة عام 1992 (26673 حالة)،إن الزيادة كانت حوالي 13% في كافة الأعمار بين عامي 1985 و 1994 ،بالمقابل كانت الزيادة حوالي 33% بالأعمار < 15 عاما. (12)

إن العوامل التي ساعدت على عودة هذا الانتشار الواسع للتدرن عديدة ،وإن ظهور مرض نقص المناعة المكتسب هو أهم هذه العوامل، بالإضافة لذلك فإن عدم الالتزام بالمعالجة الدرنية بشكل جيد أدى إلى زيادة انتشار التدرن، فضلا عن ظهور السلالات المقاومة للأدوية.

عالميا وحسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية(WHO) فإن 19-43.5 % من سكان العالم مخموجون بالعصية الدرنية (44)،وفي عام 2006 سجلت(WHO)9.2 مليون إصابة جديدة بالتدرن(139 لكل 100 ألف شخص) ووفاة 1.7 مليون شخص بسبب التدرن ،ومن هؤلاء 0.7 مليون حالة(8%) و0.2 مليون وفاة لدى الأشخاص إيجابيين لفيروس نقص المناعة المكتسب HIV مما يجعل التدرن واحدا من أهم أسباب الوفيات الخمجية في العالم،ويبين(الشكل 1) معدلات وقوع التدرن في العالم وفق تقديرات منظمة الصحة العالمية عام 2006 ،أما نسبة الانتشار فقدرت 14.4 مليون إصابة بالتدرن عام 2006 ، وتحتل الهند والصين واندونيسيا وجنوب إفريقيا ونيجيريا بالترتيب المراكز الخمسة الأولى من حيث عدد الحالات.

أما في سورية فقدرت منظمة الصحة العالمية معدل الوقوع عام 2006 ب32 والانتشار40 لكل 100 ألف من السكان ،وتم التبليغ عن 5915 إصابة جديدة في عام 2002 و انخفض هذا الرقم إلى 4203 حالة عام 2007 (21 لكل 100 ألف) وفي تقرير الربع الثاني من عام 2008 تحتل محافظة حلب المركز الأول من حيث

عدد الإصابات المسجلة يليها ريف دمشق ودمشق ثم حمص فالحسكة والرقة ودير الزور،وإن نسبة الحالات المسجلة عند الأطفال (<14 عاما) بلغت 11%.[45]



(الشكل 1) معدلات وقوع التدرن عام 2006 في مختلف بلدان العالم وفق تقديرات WHO[44]

طرق العدوى:

يحدث الانتقال عادة من شخص إلى آخر عن طريق القطيرات التنفسية الصغيرة (< 10 ميكرون) التي تحوي العصيات الدرنية،ونادرا ما يحدث الانتقال عن طريق المفرزات أو الأدوات الملوثة بالعصية،ويزداد معدل الانتقال عندما يكون القشع إيجابي العصية أو عندما تكون إصابة الرئة شديدة خاصة مع وجود كهف درني أو سعال شديد.

إن العديد من العوامل تساهم في زيادة انتشار التدرن خاصة في البلدان النامية حيث تتوافر هذه العوامل مثل الازدحام في المنزل وظروف السكن السيئة وسوء التغذية،وإن الأطفال الصغار (<5 سنوات) هم الأكثر عرضة للإصابة بسبب بقائهم فترات طويلة مع الوالدين أو الجدين،وكذلك الإناث اللواتي تقمن على خدمة الكهل المريض.

معظم البالغين يتوقفون عن طرح العصية بعد عدة أيام إلى أسبوعين من بدء المعالجة الفعالة،ولكن القليل منهم يبقى معديا لعدة أسابيع أخرى،أما الأطفال فنادرا ما ينقلوا العدوى للآخرين بسبب قلة عدد العصيات وضعف السعال لديهم .

التهاب السحايا الدرني

يشكل التهاب السحايا الدرني 1% من كافة أشكال التدرن،وحوالي 6%من التدرن خارج الرئوي لدى الأشخاص أسوياء المناعة في USA(5)،بينما يحدث عند 7-12% من مرضى التدرن في الهند(15) وتكون نسب الحدوث أعلى بشكل ملحوظ عند الأطفال ، ويعتبر أخطر اختلاطات التدرن وهو السبب الأول للوفاة بالتدرن عند الأطفال ،ويبلغ معدل الوفيات بالتهاب السحايا الدرني 15-40 % بالرغم من أنظمة المعالجة الفعالة(40،5)،كما أن نسبة العقابيل بين الناجين مرتفعة.

الآلية الامراضية Pathogenesis:

يحدث التهاب السحايا الدرني عادة بعد حوالي 3 أشهر إلى سنة من الإنتان الدرني البدني كنتيجة للانتشار الدموي اللمفاوي من البؤرة الدرنية البدئية والتي عادة ما تكون رئوية ،وبشكل أقل من إعادة تفعيل تدرن كامن لدى البالغين ،إلا أنه لا يحدث بسبب الانتشار المباشر إلى السحايا ،وعوضا عن ذلك تتشكل بؤرة(تسمى بؤرة Rich) أو بؤر عديدة تتوضع في الدماغ أو السحايا أو العظام القريبة ،ولاحقا تتمزق هذه البؤر إلى المسافة تحت العنكبوتية وتنتشر العصيات في السائل الدماغي الشوكي مما يؤدي إلى حدوث التهاب السحايا الدرني. (30،29)

إن حدوث التهاب السحايا الدرني بعد الإنتان الدرني البدني يتعلق بعدة عوامل أهمها الحالة المناعية للشخص(حيث تكون المناعة ضعيفة نسبيا لدى الرضع وصغار الأطفال) وتلقي لقاح BCG(حيث أن إعطاء اللقاح في الأشهر الأولى من العمر ينقص بشكل ملحوظ حدوث التهاب السحايا الدرني) وعدد العصيات الدرنية التي تصل الدماغ والسحايا خلال مرحلة الانتشار الدموي اللمفاوي لتشكل بؤر Rich ويزداد عدد هذه البؤر وكذلك عدد العصيات فيها في الانتشار الدموي المرافق للتدرن الدخني،لذلك في حال عدم المعالجة فإن التهاب السحايا الدرني يرافق التدرن الدخني في 50% من الحالات تقريبا إلا أنه لا يحدث بشكل مواقت له عادة وإنما بعد عدة أسابيع أو أشهر وهذا يتوافق مع نظرية بؤرة Rich.

إن وصول المتفطرات الدرنية ومستضداتها من بؤرة RICH إلى السائل الدماغي الشوكي يؤدي إلى استجابة التهابية حبيبومية شديدة وأكثر ما تكون

هذه الاستجابة واضحة عند قاعدة الدماغ حيث تتشكل نتحة جيلاتينية سميكة تغلف قاعدة الدماغ والأعصاب القحفية التي تنشأ منها ،ومن النتائج الهامة لذلك أيضاً حدوث التهاب وخثار في الأوعية خاصة أوعية حلقة ويليس والشرايين الفقرية القاعدية والفروع الثاقبة للشريان المخي المتوسط وكل ما سبق يؤدي إلى حدوث شلول الأعصاب القحفية والشلول الشقية (وبشكل أقل الرباعية)،إن هذه الخثارات تحدث في التهابات السحايا القيحية أيضا لكنها تكون أكثر بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الدرني(15-16)، وفي أحد الدراسات بعد فتح الجثة للمصابين بالتهاب سحايا درني تبين إصابة 22 من أصل 27 بخثارات دماغية و8 لديهم نزوف مرافقة للاحتشاءات (37) .

ويظهر الشكل (2) مقطعاً محورياً في دماغ أحد المصابين بالتهاب سحايا درني حيث يلاحظ استسقاء دماغي معتدل مع مناطق من الاحتشاءات الدماغية (مكان الأسهم البيضاء)ونتحة التهابية حول جذع الدماغ(الأسهم السوداء):



الشكل (2)مقطع محوري في دماغ أحد المصابين بالتهاب سحايا درني.

يحدث استسقاء الدماغ في معظم الحالات المتقدمة لالتهاب السحايا الدرني ويكون عادة من النوع المتصل ويحدث نتيجة امتداد النتحة الالتهابية إلى الصهريج القاعدي والمسافات تحت العنكبوتية وبالتالي إعاقة جريان السائل الدماغي الشوكي،وبشكل أقل يحدث استسقاء غير متصل بسبب انسداد قناة سلفيوس بالنتحة الالتهابية أو بسبب ورم سلي ضاغط ، ويلعب استسقاء الدماغ دورا هاما في تفاقم الأعراض ويشارك في إعاقة الجريان الدموي للدماغ وقد يساهم في شلل العصب السادس.

المظاهر السريرية:

يحدث التهاب السحايا الدرني في كافة الأعمار وخاصة لدى الرضع وصغار الأطفال (3 أشهر-4 سنوات) ، كما يكون الإنذار أسوأ أيضا في هذه المجموعة العمرية،بسبب التأخر في التشخيص غالبا.

عادة ما تكون البداية مخاتلة بحمى منخفضة الدرجة ،وهن عام، صداع وتغيرات الشخصية لدى الأطفال الكبار، نقص شهية واقياءات ،وفي حال عدم المعالجة يحدث وسن وتخليط ذهني ، شلول أعصاب قحفية و شلول شقية،ثم الاختلاجات فالسبات والوفاة.

يمكن تقسيم السير السريري لالتهاب السحايا الدرني إلى ثلاث مراحل(41):

1. المرحلة الأولى أو الطور البادري: يستمر 2-3 أسابيع ،ويتميز بحمى منخفضة الدرجة ،وهن عام ،مع صداع واقياءات أحيانا،وإذا تم البدء بالعلاج في هذه المرحلة فغالبا ما يكون الشفاء تاما وبدون عقابيل.
2. المرحلة الثانية أو الطور السحائي: تزداد التظاهرات السحائية العصبية، مع حدوث وسن وتخليط ذهني، وقد تحدث درجات مختلفة من شلول الأعصاب القحفية والشلول الشقية،نادرا ما يموت المرضى عند بدء العلاج في هذه المرحلة ،لكن معظمهم يتطور لديه إعاقات جسدية أو عقلية بدرجة خفيفة أو شديدة.
3. المرحلة الثالثة أو الطور الشللي:يحدث تدهور بالوعي لدرجة السبات،مع اختلاجات وشلول شقية وأحيانا رباعية، غالبا ما يموت المرضى في هذه المرحلة ومن تكتب له الحياة يكون لديه إعاقات جسدية وعقلية شديدة.

قد يتظاهر التهاب السحايا الدرني بشكل غير نموذجي فيقلد الآفات الإنتانية الأخرى أو غير الإنتانية في الجملة العصبية المركزية، في بعض الحالات النادرة قد يتظاهر التهاب السحايا الدرني ببداية حادة، مترقية بسرعة تقترح التهاب السحايا القيحي ،وبالمقابل قد تكون العتاهة المترقية ببطء مع تغيرات الشخصية واضطراب الذاكرة هي الشكاوي البدئية الرئيسية لدى بعض الأطفال الكبار، كما قد تلتبس بعض الحالات الأخرى مع التهاب الدماغ فتتظاهر باختلاجات وتغيم وعي حتى السبات بدون علامات صريحة لالتهاب السحايا.

الفحوص المخبرية:

1- فحص السائل الدماغي الشوكيCSF:

ويعتبر من أهم الفحوص التي تساعد في التشخيص ، تتضمن الموجودات النموذجية في التهاب السحايا الدرني ارتفاع عدد الخلايا في CSF وغالبا (50-500) خلية /مل معظمها من الخلايا اللمفاوية ،مع نقص غلوكوز السائل (< 45 ملغ/د.ل في 80 % من المرضى ونادرا ما ينخفض إلى أقل من 20 ملغ/د.ل) وارتفاع البروتين (عادة > 80 ملغ /د.ل) وفي حال وجود حصار تحت العنكبوت فقد يرتفع إلى 2-6 غ /د.ل ،إلا أن هذه الموجودات النموذجية لا تشاهد دائما ،فقد تسيطر العدلات في الأيام الأولى للمرض وقد تستمر أحيانا حتى 10 أيام (تسيطر العدلات في 21% من الأطفال في البزل الأول للسائل الدماغي الشوكي)،ونادرا ما يكون السائل الدماغي الشوكي قليل الخلوية أو عديم الخلوية(تشاهد خاصة في حالات العوز المناعي حيث يكون السائل الدماغي الشوكي لاخلويا في 16%من الأطفال إيجابيي HIV المصابين بالتهاب سحايا درني) وفي 3% من المرضى تكون الخلايا > 500/ مل ،ويكون الغلوكوز طبيعياً في حوالي 25% من المرضى والآحين <80ملغ /د.ل في 24% من الحالات(10).

إن كشف العصيات الدرنية باللطاخة المحضرة من السائل الدماغي الشوكي والملونة بملون تسيل نلسون له أهمية كبيرة في تأكيد التشخيص في حال إيجابيته ،تختلف حساسية هذه اللطاخة (AFB smear)بحسب طريقة تحضيرها وتتراوح من أقل من 20% وحتى 87% حسب الدراسات المختلفة ففي دراسة أجريت في فيتنام عام 2003(28) على 132 مريضاً

مصاباً بالتهاب سحايا درني تم كشف العصيات الدرنية في 77 مريضا بنسبة 58%،وتمكن *Fallon & Kennedy* عام 1979 من كشف العصيات في لطاخات CSF المحضرة من 45 من أصل 52 مريضا (87%) بعد إجراء أربع لطاخات متتالية(18) وكانت نسبة إيجابية اللطاخة في الدراسة نفسها 37% في الفحص الأول ،ولكن في دراسات أخرى كانت إيجابية اللطاخة < 20 % (14)،وفي دراسة أجريت في مصر(17) كان التحري المباشر ايجابيا في حالتين فقط من أصل 100 حالة مثبتة بالزرع أي بنسبة 2%،وتكون حساسية اللطاخة أقل بشكل ملحوظ عند الأطفال وتتراوح بين 0-6% حسب معظم الدراسات، وإن الفرق الهام في عزل العصيات الدرنية بين المخابر يتعلق بعوامل عدة،ويمكن تحسين حساسية AFB smear بالانتباه للمبادئ التالية(28):

- أخذ عينات أكبر من السائل الدماغي الشوكي إن أمكن (10- 15 مل)،ويستحسن الاعتماد على القسم الأخير المأخوذ بالبزل.
- يمكن عزل العصيات بشكل أفضل بفحص اللطاخة المأخوذة من خثرة أو رسابة، وفي حال عدم تشكل خثرة فإن إضافة محلول كحولي 95% و تثفيل العينة يؤدي إلى ترسيب بروتيني جيد حيث تتوضع العصيات في قعر الأنبوب عند التثفيل.
- تؤخذ كمية تقدر بحوالي 0.02 مل من الرسابة الناتجة وتنشر على الصفيحة بحيث لا تتجاوز 1 سم بالقطر وتلون بملون Ziehl-Neelsen أوkinyoun.
- يفضل أن يستمر فحص اللطاخة 30 دقيقة (حيث يتم فحص مابين 200-500 ساحة عالية التكبير) ويستحسن من قبل فاحص خبير أو أكثر من فاحص.

ويبقى زرع السائل الدماغي الشوكي لكشف العصيات الدرنية هو المعيار الذهبي لتشخيص التهاب السحايا الدرني،وهو ضروري أيضا لإجراء التحسس الجرثومي، لكنه مثل الفحص المباشر قليل الحساسية عموما و نتائجه متأخرة كما ذكر سابقا ، كما أن كشف العصيات الدرنية (سواءً الكشف المباشر أو الزرع) هو أقل عند الأطفال منه عند البالغين،ويعتقد أن السبب الرئيسي لذلك هو قلة كمية السائل الدماغي الشوكي التي يمكن الحصول عليها إذ يجب أن تكون كمية السائل المزروعة حوالي5- 10 مل وهو مقدار يصعب الحصول عليه(خاصة عند الرضع

والأطفال الصغار) وتتراوح حساسية الزرع بين 10-80% حسب الدراسات المختلفة.

2-إجراء PCR (*polymerase chain reaction*) على السائل الدماغي الشوكي:

إن كشف العصية الدرنية في السائل الدماغي الشوكي ضروري لتأكيد التشخيص ،غير أن الدراسات الجرثومية ليست مناسبة للتشخيص السريع،لذلك يصبح البحث عن طرق جديدة لتشخيص أسرع ضروريا.

يعتبر PCR احد أهم الطرق الجديدة الواعدة ،إذ يحتاج ساعات فقط للحصول على النتيجة،كما تستمر إيجابيته بعد بدء العلاج ولفترة قد تصل حتى 6 أسابيع ،ويمكن إجراؤه بعدة طرق أكثرها استخداما هو تضخيم التتابع النكليوتيدي في الموقع IS 6110 (6110 Insertion sequence) ،أما السلبيات التي ترافق استخدام هذه التقنية فهو الحساسية المنخفضة عموما ،إذ أنه مثل التحري والزرع يحتاج كمية كبيرة نسبيا(2مل على الأقل)من csf للحصول على نتائج مقبولة،بالإضافة إلى التكلفة المرتفعة ،ويجب الانتباه إلى عدم تلوث العينة بالDNA كي لا تعطي نتائج إيجابية كاذبة،وتختلف حساسية هذا الإجراء ونوعيته حسب الدراسات المختلفة وتتراوح الحساسية بين30-90% والنوعية 93-100%،ففي دراسة أجريت في الهند(15) عام 1999-2000 كان PCR إيجابيا في 24 مريضا من أصل 34 ثبت إصابتهم بالتهاب سحايا درني (بنسبة 71%)بينما كان الزرع على وسط Lowenstien-jensen إيجابيا في 17 مريضا (بنسبة 50%) والتحري إيجابيا لدى مريض واحد فقط (بنسبة 3%)،وكانت نسبة إيجابية PCR في الحالات إيجابية الزرع 77% وفي الحالات سلبية الزرع 65% ،بينما كان ال PCR ايجابيا في حالتين فقط من المجموعة الشاهدة (الأمراض العصبية غير الدرنية) مما يعطيه نوعية تصل إلى 97%،وفي دراسة أخرى أجريت في فيتنام (21) على 104 مرضى مصابين بالتهاب سحايا درني كانت حساسية PCR 32% والزرع 17% بينما كانت إيجابية التحري المباشر 1% فقط ويمكن لPCR كشف كميات قليلة من المتفطرات في الزجاج تقدر ب1-10 فقط إلا أن الحساسية تكون منخفضة في العينات المأخوذة من السائل الدماغي الشوكي بسبب قلة تواجد العصيات بالسائل من جهة ووجود مثبطات لأنزيم PCR فيه من جهة أخرى بالإضافة إلى الانحلال الضعيف للعصيات الدرنية والضروري لتحرر ال DNA ،وعلى الرغم من أن

التتابع النكليوتيدي (Insertion sequence6110) موجود في أغلب سلالات المتفطرات الدرنية إلا أن القليل منها لا يحوي هذا التتابع مما يؤدي إلى نتائج سلبية كاذبة.

3- إجراء ELISA وELISPOT على السائل الدماغي الشوكي:

لقد أجريت العديد من الأبحاث للحصول على طرق أكثر حساسية للتشخيص السريع لالتهاب السحايا الدرني، يمكن إجراء كل من الاليزا ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) وكذلك ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) على السائل الدماغي الشوكي والدم المحيطي أيضا،يكشف الاليزا أضداد العصيات البقرية (BCG) بينما يكشف ELISPOT الخلايا المفرزة لهذه الأضداد ،ففي دراسة أجريت في معهد الأمراض العصبية التابع لكلية الطب في شنغهاي عامي 2004-2005 ونشرت عام 2006 في مجلة علم الأحياء السريري(16) تبين أن حساسية ELISPOT هي84% في السائل الدماغي الشوكي لمرضى التهاب السحايا الدرني (وقد تصل هذه الحساسية إلى 100% في العينات المأخوذة خلال 4 أسابيع من بدء التهاب السحايا الدرني)وبنوعية تصل إلى 91.8 % أما حساسية الاليزا فهي قليلة (52.3%) ونوعيتها91.6% وكانت حساسية الPCR حسب هذه الدراسة 75% ونوعيته 93.7% أما الزرع فكان إيجابيا في 16%من الحالات فقط.

4-الاختبارات الأخرى التي تجرى على CSF:

هناك العديد من الاختبارات الأخرى التي تجرى على CSF إلا أن نوعيتها قليلة عموما وبعضها صعب الإجراء تقنيا ونادرا ما تستخدم في الوقت الحاضر منها:

A. ارتفاع لاكتات CSF يدل على الإقفار الدماغي الذي يحدث في التهاب السحايا الدرني وقد تساعد في التشخيص.

B. ترتفع مستويات ADA(Adenosine De Aminas) CSF ،لكنها ترتفع أيضا في التهاب السحايا الجرثومي، وقلة من المرضى الذين لديهم التهاب سحايا درني تكون لديهم مستويات ADA طبيعية.

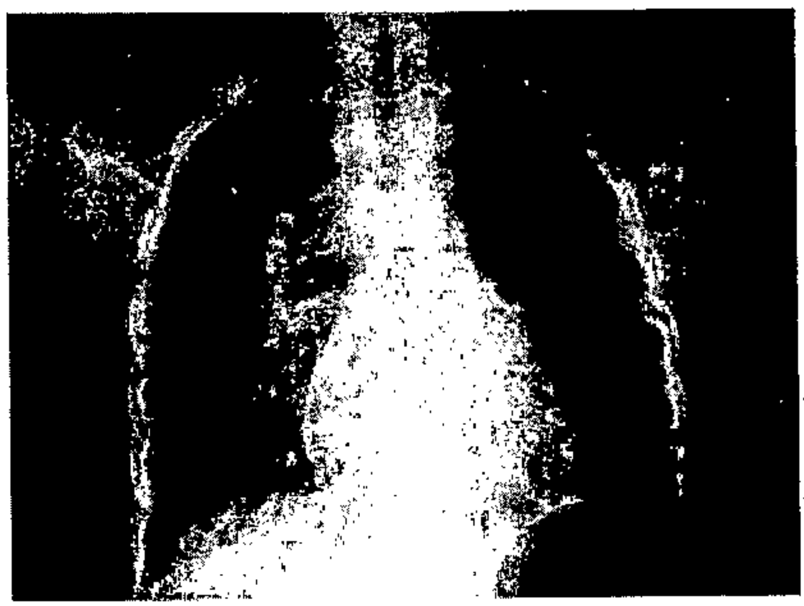
C. اختبار تجزئة البروم المشع(Bromide Partition test):حساس للتمييز بين التهاب السحايا الدرني والتهاب السحايا القيحي، ولا يتأثر بالمعالجة المضادة للتدرن،وبالرغم من حساسيته ونوعيته التي تتجاوز 90% حسب بعض الدراسات ،إلا أنه يحتاج إلى تجهيزات خاصة ،وله إيجابية كاذبة في بعض حالات التهاب السحايا القيحي والتهاب السحايا النكافي.

5-الدراسة الدموية والمصلية :يزداد عدد الكريات البيض عادة على حساب المعتدلات ،وترتفع سرعة التثفل والبروتين الارتكاسي C في معظم الأحيان ،كما يشاهد فقر دم معتدل بسبب المرض المزمن.

تحدث الاضطرابات الشاردية بشكل شائع في الحالات المتقدمة من التهاب السحايا الدرني ويغلب حدوث نقص الصوديوم في المصل بسبب احتباس الماء الناجم عن الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرارADH أو بسبب متلازمة ضياع الملح الدماغي، وقد يحدث أيضاً زيادة في صوديوم المصل بسبب البيلة التفهة المركزية الناجمة عن تخرب العصبونات المفرزة للهرمون المضاد للإدرارADH في منطقة الوطاء.

6-الدراسة الشعاعية:

- **صورة الصدر البسيطة:** يجب إجراء صورة صدر شعاعية (خلفية أمامية وجانبية)لكافة الأطفال المصابين بالتهاب سحايا درني،إذ أن 50% من هؤلاء الأطفال لديهم موجودات شعاعيه توحي بتدرن فعال أو شافي مثل وجود ارتشاحات أو دخن أو عقد لمفية سرية متضخمة (الشكل 3)أو تكلسات،كما يجب إجراء الصورة أيضاً لأفراد العائلة والأشخاص القاطنين في المنزل في سياق التقصي الوبائي لمعرفة مصدر العدوى ومعالجته.



الشكل (3):صورة صدر لطفل عمره 8 سنوات مصاب بالتدرن حيث يلاحظ ضخامة عقدية وارتشاح في السرة اليمنى.

- **الدراسة الشعاعية للدماغ:** إن إجراء طبقي محوري للدماغ CT مع حقن مادة ظليلة يمكن أن يحدد وجود وامتداد التهاب العنكبوتية في قاعدة الدماغ، وكذلك وجود وذمة دماغية، احتشاء دماغي،أو ورم سلي مرافق كما يساعد في كشف الاستسقاء الدماغي وتحديد شدته، ففي إحدى الدراسات التي أجريت على 289 مريض التهاب سحايا درني(8) وجد الاستسقاء الدماغي في 75% من المرضى وتعزيز المادة الظليلة من قبل السحايا القاعدية في 38% والاحتشاءات في 20% من المرضى، لذلك يعتبر الطبقي المحوري للدماغ من الإجراءات الأساسية في التهاب السحايا الدرني نظرا لدوره الموجه في التشخيص ،فضلا عن دوره في تحديد الإنذار وكشف استسقاء الدماغ،وقد خلصت الدراسة السابقة ودراسة أخرى(20)إلى مجموعة توصيات:

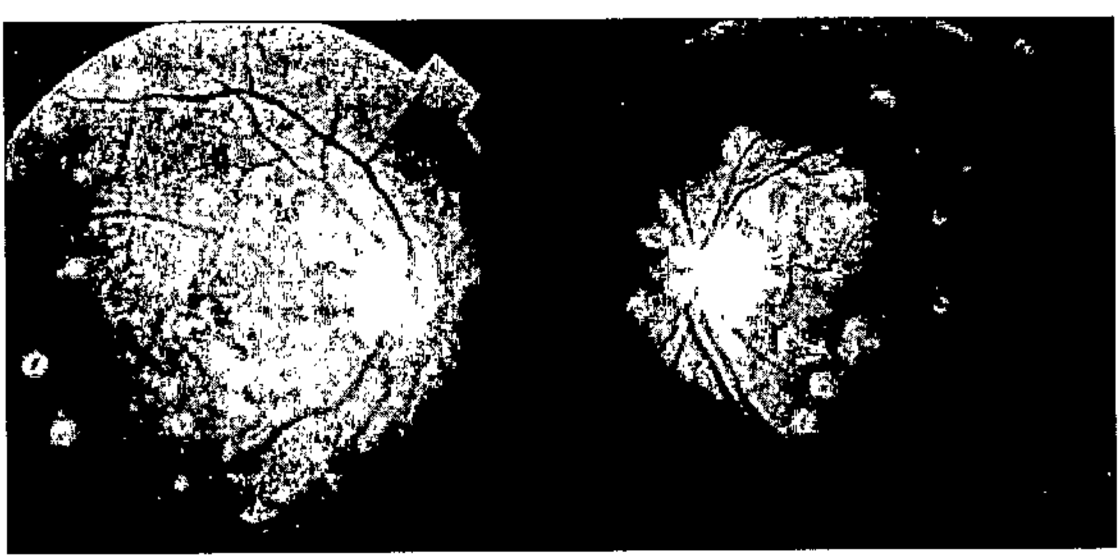
- ✓ لـدى مـريض لديـه موجـودات سـريرية ومخبريـة موحيـة ،إن وجـود دليـل شعاعي علـى التهـاب السحايا القاعديـة مع درجـة من استسقاء الدماغ يوجه بقوة إلى التهاب سحايا درني.
- ✓ المرضى اللذين يكون CT الدماغ طبيعيا لديهم عند بدء المعالجة يستجيبون بشكل كامل للمعالجة ويشفون بدون عقابيل عادة.
- ✓ الاستسقاء المترافق مع تعزيز واضح للمادة الظليلة في السحايا القاعدية يدل على مرض متقدم ويحمل إنذارا سيئاً.

هـذا ويعتبـر إجـراء MRI للـدماغ أفضـل مـن الطبقـي المحـوري فـي كشـف آفـات النـوى القاعديـة والـدماغ المتوسـط وجـذع الـدماغ بالإضـافة إلـى تقيـيم الآفات المرافقة في النخاع .

7-فحص قعر العين:

تكون حليمة العصب البصري طبيعية في المرحلة الباكرة للمرض وتظهر وذمة الحليمة عادة في المرحلة الثانية للمرض، ثم تشتد في المرحلة الثالثة ويتطور لاحقا مع استمرار الوذمة بشكل تدريجي ضمور حليمة العصب البصري.

وقـد يترافـق التـدرن السـحائي مـع التـدرن المشـيمي خاصـة فـي حالـة التـدرن الدخني(الشكل 4).



الشكل(4) –الدرنات المشيمية قد ترافق التدرن الدخني والتهاب السحايا الدرني.

8- تفاعل السلين:

يكشف هذا الاختبار فرط الحساسية المتأخر لمستضدات العصية الدرنية ،ويجرى تفاعل السلين عادة بطريقة مانتوكس بحقن 0.1 مل(ما يعادل 5 وحدات) من البروتين السلي المنقىPPD (Purified Protein Derivative) داخل الأدمة على الوجه الراحي للذراع،أما الطرق الأخرى لإجرائه فهي أقل حساسية.

يتم قراءة الاختبار بعد 48-72 ساعة من إجرائه من قبل شخص خبير ويجب قياس قطر الصلابة وليس الاحمرار ويتم القياس على المحور الطولي للذراع ويقدر ب ملم،هذا ويعتبر تفاعل السلين إيجابيا كما يلي(26) وذلك بغض النظر عن التلقيح بلقاح BCG:

1) قطر الصلابة (أو الجسوء) > 5 ملم :

- الأطفال والكهول الذين لديهم خطورة عالية للخمج وتعرضوا حديثا (أو يشك بتعرضهم)لشخص مصاب بالتدرن .
- تظاهرات سريرية تتماشى مع التدرن.
- تظاهرات شعاعية تتماشى مع تدرن فعال أو إصابة درنية سابقة.
- الأطفال المصابين بعوز مناعي بدئي أو ثانوي.

2) قطر الصلابة (أو الجسوء) > 10 ملم:

- الأطفال ذوو الخطر العالي لتطوير الداء المنتشر:
  - العمر > 4 سنوات.
  - حالات طبية أخرى مثل القصور الكلوي المزمن وسوء التغذية والخباثات والداء السكري.
- التعرض الزائد لمرضى التدرن:
  - الأطفال الذين ولدوا أو ولد ذويهم في مناطق موبوءة.
  - السفر لمناطق ذات انتشار مرتفع للتدرن.
  - المتعرضون لأشخاص مثبطين مناعيا أو مسجونين أو ما إلى ذلك.

3) قطر الصلابة > 15 ملم :

- الأشخاص > 4 سنوات بدون أي من عوامل الخطورة المذكورة سابقاً.

يصبح تفاعل السلين إيجابياً بعد 3 أسابيع إلى 3 أشهر (وسطيا 4-8 أسابيع) تلو التعرض للعصية الدرنية ويغلب أن يبقى مدى الحياة بعد الإنتان الدرني أما إيجابيته

التي تتلو لقاح BCG فتزول عادة بعد عدة سنوات وكلما أعطي اللقاح بشكل باكر في الحياة (في الشهر الأول مثلا)كان الاحتمال أقل لإحداث تفاعل سلين إيجابي .

قد تشاهد الإيجابية الكاذبة لاختبار السلين في الإصابة بالمتفطرات الأخرى أو بسبب القراءة الخاطئة للاختبار أو بسبب التلقيح السابق بلقاح BCG ،أما السلبية الكاذبة فقد تشاهد في الحالات التالية:

i. التعرض الحديث للعصية الدرنية.
ii. العوز المناعي البدئي أو الثانوي أو تناول أدوية مثبطة للمناعة.
iii. الأمراض الفيروسية المثبطة للمناعة أو اللقاحات الحية المضعفة التي تحرض التعطيل المناعي مثل لقاح MMR.
iv. الحالات الشديدة والمنتشرة من التدرن مثل التدرن الدخني والتدرن السحائي.

يكون تفاعل السلين إيجابيا في 50% فقط من حالات التهاب السحايا الدرني ،لذلك فإن تفاعل السلين السلبي لا ينفي التهاب السحايا الدرني ،كما أنه لا ينفي الإصابة بالتدرن عموما، إلا أن إيجابيته تشير بقوة إلى تعرض الشخص إلى العصية الدرنية،وانقلاب هذا التفاعل من سلبي إلى إيجابي يدل على أن هذا التعرض حديث.

التشخيص:

يمكن الاستنتاج مما سبق أن تشخيص التهاب السحايا الدرني ليس بالأمر السهل في كثير من الأحيان،ويحتاج إلى درجة عالية من الشبهة لكشف المرض في مراحله الباكرة والحصول على نتائج أفضل، ويتم وضع التشخيص المبدئي حسب الموجودات السريرية والوبائية والمخبرية(موجودات CSF) والشعاعية ،كما أن الاستجابة الجيدة للمعالجة الدرنية توجه بقوة إلى التهاب السحايا الدرني، ويتأكد التشخيص بعزل العصيات الدرنية من السائل الدماغي الشوكي.

التشخيص التفريقي:

يجب تمييز التهاب السحايا الدرني عن الآفات الأخرى الإنتانية وغير الإنتانية في الجملة العصبية المركزية ومنها:

- التهاب السحايا والدماغ الفيروسي(الحلأ والنكاف والفيروسات المعوية والإيدز وغيرها).
- التهاب السحايا والدماغ بالمفطورات الرئوية.

- التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئيا.
- التهاب السحايا بالفطور (المستخفيات والنوسجات).
- انتانات الجملة العصبية المركزية الأخرى (الإفرنجي والمقوسات والبروسيلا وداء ليم وخراجات الدماغ).
- الخباثات مثل الارتشاح الابيضاضي في الجملة العصبية المركزية واللمفومات الدماغية والورم الأرومي العصبي وغيرها.
- الأمراض المناعية الذاتية.
- التسممات بالمعادن الثقيلة مثل الرصاص والزئبق .
- الساركوئيد.

معالجة التهاب السحايا الدرني:(26،36)

يجب البدء بإعطاء الأدوية المضادة للتدرن على ضوء الشك السريري القوي بالمرض ويجب عدم تأخير المعالجة حتى إثبات التشخيص،حيث أن الإنذار يعتمد بشكل أساسي على المرحلة التي تم بدء العلاج فيها،وتأخير المعالجة (ولو لبضعة أيام) قد يزيد بشكل هام أذية الجملة العصبية المركزية.

1-الأدوية المضادة للتدرن:

i. **الإيزونيازيد:** وهو أحد حجري الأساس في معالجة التدرن،وهو مبيد للمتفطرات الدرنية خاصة المتكاثرة بسرعة، عندما يعطى فمويا فإنه يمتص بسرعة وبشكل كامل تقريبا من الجهاز الهضمي ،إلا أن هذا الامتصاص ينقص مع الطعام لذلك يفضل إعطاؤه قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين وزنه الجزيئي منخفض وبالتالي ينتشر بشكل جيد إلى جميع أنسجة الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي والقشع،كما أنه يعبر المشيمة ،ويظهر في حليب الأم،يصل تركيزه المصلي إلى ذروته بعد 1-2 ساعة من تناوله الفموي ويستمر على الأقل 6-8 ساعات وبسبب بطء انقسام العصية الدرنية يمكن أن يعطى مرة واحدة يوميا، يستقلب بالأستلة في الكبد .

التأثيرات الجانبية الأساسية للإيزونيازيد هي السمية الكبدية واعتلال الأعصاب المحيطي،تحدث السمية الكبدية في 3% من البالغين و< 1% من الأطفال ،وتزداد السمية الكبدية بتقدم العمر،أو بالاستخدام المتزامن للريفامبيسين ،قد يحدث عند الأطفال عند بدء المعالجة ارتفاع خمائر الكبد يكون عادة عابرا ويزول عفويا ولا يتطلب إيقاف المعالجة،أما اعتلال

الأعصاب المحيطية فينجم عن التثبيط التنافسي لاستخدام البيريدوكسين ويشاهد لدى الكهول بشكل أساسي ،وهو نادر عند الأطفال ،ويتظاهر عادة بخدر ونمل في اليدين والقدمين ولا ضرورة لتعويض البيريدوكسين لدى الأطفال جيدي التغذية ،لكن يستحسن إعطاء كميات إضافية منه لأطفال الإرضاع الوالدي وأمهاتهم والأطفال الذين تكون تغذيتهم فقيرة باللحم والحليب والأطفال المصابين بمرض نقص المناعة المكتسب العرضيين.

التأثيرات الأخرى الأقل أهمية تتضمن الطفح وزيادة العد ،ألم شرسوفي،غثيان وإقياء ، والإسهال عند استخدام الشراب.

يعطى الإيزونيازيد بجرعة 10-15 ملغ/كغ عند الأطفال مرة واحدة يوميا (الجرعة العظمى 300 ملغ يوميا) كما يمكن إعطاؤه بطريقة المعالجة تحت الإشراف المباشر (Directly Observed Therapy)DOT حيث يعطى بجرعة 20-30 ملغ/كغ فمويا (لا تتجاوز الجرعة العظمى 900 ملغ) مرتين أسبوعيا تحت المراقبة المباشرة.

الأشكال الصيدلانية المتوفرة أقراص عيار 100-300 ،شراب 50 ملغ/5مل وحقن عضلية (100 ملغ/مل) ولم يرخص للاستخدام الوريدي بعد،هذا ويفضل دوما إعطاء الأقراص عند الإمكان حيث ان الشراب غير ثابت بدرجة الحرارة الخارجية وقد يسبب الإسهال (نظرا لاحتوائه على السوربيتول)،أما الحقن العضلية فتعطى فقط في حال الإقياءات الشديدة .

ii. **الريفامبين وزمرة Rifamycins:** تضم هذه الزمرة الريفامبين (الريفامبيسين).والريفابيوتين Rifabutin والريفابنتين Rifabentine وهي صادات ماكروليدية مشتقة من Streptomyces mediterranei، تثبط هذه الزمرة بوليميراز RNA المعتمد على DNA مما يؤدي إلى نقص صنع الRNA في المتفطرة،وتعتبر قاتلة بالجرعات العلاجية بينما تكون مثبطة بالجرعات المنخفضة.

يمتص الريفامبين(وهو الأكثر استخداما بين أفراد هذه الزمرة) بشكل جيد من الجهاز الهضمي ويصل إلى ذروة تركيزه المصلي بعد 2-4 ساعات من تناوله،لكنه مثل الإيزونيازيد يفضل إعطاؤه قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين(قد يعطى أحيانا مع الطعام في حال وجود أعراض هضمية شديدة)، وينتشر بشكل جيد في الأنسجة ويعبر السحايا الملتهبة بشكل جيد،يقدر نصف

عمره الحيوي بحوالي 3-4 ساعات يستقلب في الكبد ويطرح معظمه في البراز والباقي(30%) في البول حيث يصبغه (كباقي مفرزات الجسم) باللون الأحمر البرتقالي.

تتضمن التأثيرات الجانبية للريفامبين حدوث متلازمة شبيهة بالأنفلونزا ، أعراض جلدية (طفح،حكة،شري)، فقر دم انحلالي ونقص كريات بيض وصفيحات أحيانا، وأعراض هضمية وعصبية تكون بسيطة عادة،وقد ترتفع خمائر الكبد بشكل عابر أحيانا،ويجب إخبار الطفل (أو أهله)بأنه قد يغير لون البول والدموع والعرق وباقي المفرزات باللون الأحمر البرتقالي.

يحرض الريفامبين الأنزيمات الكبدية ويؤدي إلى نقص التراكيز المصلية للعديد من الأدوية الأخرى ويجب الانتباه لذلك أثناء المعالجة به.

يعطى الريفامبين مرة واحدة يوميا بجرعة 10-15 ملغ/كغ عند الأطفال(الجرعة العظمى 600 ملغ يوميا) ويشكك البعض(11) بالعبور الجيد للريفامبين إلى السائل الدماغي الشوكي ،وباعتباره دواءً أساسيا لتعقيم الآفات الدرنية لذلك ينصح هؤلاء بإعطائه بجرعات أعلى (20 ملغ/كغ) في حالات التهاب السحايا الدرني ،ويتواجد بأشكال صيدلانية متعددة أقراص(150-300ملغ) وشراب (100 ملغ/5مل) كما توجد مستحضرات وريدية لبدء المعالجة عند الأطفال اللذين لا يمكنهم تناول المستحضرات الفموية(لا تستخدم هذه المستحضرات عضليا).

iii. **البيرازيناميد:** البيرازيناميد هو مشتق صنعي قاتل للعصيات الدرنية في الوسط الحامضي (داخل البالعات –الآفات الالتهابية)حيث تحتوي المتفطرات المتحسسة على أنزيم البيرازيناميداز الذي يحول البيرازيناميد إلى حمض البيرازينويك وهذا الأخير يخلق وسطا حامضا لا تتأقلم معه المتفطرة مما يؤدي إلى موتها.

يمتص بشكل جيد من الجهاز الهضمي ويصل ذروة تركيزه المصلي بعد ساعتين ،وينتشر بشكل جيد إلى الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي يبلغ نصف عمره الحيوي 10 ساعات و يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق البول،تتضمن التأثيرات الجانبية له الغثيان والإقياء ونقص الشهية والحمى،كما يؤدي البيرازيناميد إلى ارتفاع المستويات المصلية لحمض البول مما يؤدي إلى حدوث النقرس لدى الأشخاص المستعدين ،يحدث ارتفاع حمض البول لدى 10% من الأطفال المعالجين لكن نادرا ما يحدث

ألم مفصلي أو تعب،ومن التأثيرات الهامة أيضا السمية الكبدية المتعلقة بالجرعة.

يعطى البيرازيناميد عند الأطفال بجرعة 15-30 ملغ/كغ مرة واحدة يوميا (الجرعة العظمى 2 غ يوميا) كما يمكن إعطاؤه وفق نظام DOT بجرعة 50 ملغ/كغ مرة واحدة (الجرعة العظمى 4 غ) ويتواجد بشكل أقراص 500 و1000 ملغ.

iv. **الستربتومايسين:** هو أول دواء استخدم لمعالجة التدرن،وهو دواء قاتل للجراثيم،يرتبط بشكل غير عكوس بتحت الوحدة 30 S للريبوزومات فيثبط الاصطناع البروتيني،الامتصاص الفموي ضعيف لذلك يعطى بالطريق العضلي فينتشر جيدا في أنسجة الجسم إلا إنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي إلا عند وجود التهاب سحايا حيث يعبره بكميات قليلة ،ويطرح معظمه دون استقلاب عن طريق الجهاز البولي .

تتضمن التأثيرات الجانبية الهامة للستربتومايسين أذية الأنبوب القريب في الكلية وأذية العصب الثامن التي تتظاهر برنح ودوار وأحيانا نقص سمع وحتى صمم ،أما التأثيرات الأخرى مثل الحمى والطفح فنادرة وقليلة الأهمية.

يتواجد بشكل أمبولات للحقن العضلي أو الوريدي تحوي كلا منها 1 غ، يعطى الستربتومايسين عضليا بجرعة 20ملغ/كغ يوميا (الجرعة العظمى 1غ يوميا)أو بجرعة 20-40 ملغ/كغ مرتين أسبوعيا وفق نظام DOT (الجرعة العظمى 1.5 غ في كل مرة) كما يمكن إعطاؤه بالتسريب الوريدي البطيء خلال 30-60 دقيقة.

v. **الاتوناميد:** هو دواء موقف لنمو المتفطرات الدرنية ،كما أن المقاومة الجرثومية له تتطور بسرعة عندما يستخدم وحيدا ، إلا أنه يعبر بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي ،لذلك يستخدم أحيانا بدل الستربتومايسين أو الاتامبتول في المعالجة الرباعية لالتهاب السحايا الدرني، تتضمن التأثيرات الجانبية الأهم له هي الأعراض العصبية (مثل الدوار والقلق واعتلال الأعصاب المحيطية والاختلاج والنفاس) وحس الانزعاج الهضمي وارتفاع خمائر الكبد وقصور الدرق ونقص السكر وارتكاسات الحساسية (طفح،حرارة) ويجب الحذر عند استخدامه لدى المرضى المصابين

باضطرابات درقية أو نفسية،كما يجب مراقبة وظائف الكبد و الدرق بشكل دوري عند استخدامه ،بالإضافة إلى معايرة السكر عند الضرورة.
يعطى الاتوناميد عند الأطفال فمويا بجرعة 15-20 ملغ/كغ يوميا مقسمة على جرعتين (الجرعة العظمى 1 غ).

vi. الأدوية المضادة للتدرن الأخرى:

توجد العديد من الأدوية الأخرى التي تستخدم لعلاج المتفطرات الدرنية ،إلا أنها قليلة الاستخدام عموما خاصة عند الأطفال منها الاتامبتول (ذكر ترافقه مع جدوث التهاب عصب بصري عند البالغين لذلك يجب مراقبة الساحة البصرية لديهم وهذا ما يحد من استخدامه عند الأطفال حيث تصعب مراقبة الساحة البصرية لديهم)والسيكلوسيرين والفلوروكينولونات وغيرها.

يجب أن يتلقى كافة الأطفال المصابين بالتهاب السحايا الدرني معالجة درنية رباعية كمعالجة مبدئية وينصح معظم الباحثين(توصيات المجمع الأمريكي البريطاني لأمراض الصدر) بإعطاء الإيزونيازيد والريفامبيسين و البيرازيناميد و الستربتومايسين (أو الإيتوناميد) لمدة شهرين ثم الإيزونيازيد والريفامبيسين لمدة 7-10 أشهر (مدة المعالجة الإجمالية 9-12 شهراً) وفي حال عدم استخدام الإيزونيازيد أو عدم تحمله فيجب أن تستمر المعالجة الإجمالية 18 شهرا على الأقل وكذلك في حال وجود ورم درني دماغي،إلا أن البعض (39)قد جرب فترات علاجية أقصرل6 أشهر فقط (يستخدم فيها الإيزونيازيد و الريفامبين والبيرازيناميد)مع نتائج علاجية مشابهة للأنظمة الأطول وهناك العديد من الأنظمة العلاجية الأخرى مثل استخدام الإيزونيازيد و الريفامبين والبيرازيناميد والستربتومايسين أو الإيتوناميد لمدة شهرين ثم الإيزونيازيد والريفامبين لمدة 4 أشهر أو استخدام الأدوية الأربعة لمدة 6 أشهر.

ويعتمد نظام المعالجة تحت الإشراف المباشر DOT على مراقبة ومتابعة المريض من قبل موظفي الرعاية الصحية أثناء تناوله للأدوية المضادة للتدرن،وفي معظم برامج هذه المعالجة تعطى الأدوية الدرنية مرتين أسبوعيا بالجرعات المذكورة سابقا.

أما حقن الأدوية المضادة للعصيات الدرنية داخل السيساء والذي كان يستخدم سابقا (خاصة الستربتومايسين) فلم يعد يستخدم ولا ينصح به حاليا ،حيث أن الأدوية الدرنية تعبر بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي.

ومن أهم المشاكل التي تواجه حاليا علاج التهاب السحايا الدرني والتدرن عموماً هو ظهور العصيات الدرنية ذات المقاومة المتعددة للأدوية والتي زادت نسبتها بشكل ملحوظ في العقدين الأخيرين ،وتقدر منظمة الصحة العالمية(44) أن 10% من السلالات المعزولة مقاومة لواحد أو أكثر من الأدوية الدرنية الأساسية وحوالي 0.5 مليون شخص (3.4 % من المصابين بالتدرن)مصابين بعصيات درنية مقاومة لعدة أدوية درنية،وتختلف هذه النسبة حسب البلدان ،وفي سورية 3.1% من حالات التدرن الجديدة هي بعصيات ذات مقاومة متعددة للأدوية الدرنية(44)، وفي إحدى الدراسات التي أجريت عام 2005 في فيتنام (39) على 180 شخصا بالغا مصابا بالتهاب سحايا درني تبين أن 72 مريضا (بنسبة 40 %)لديهم عصيات مقاومة لواحد من الأدوية الدرنية ،و10 مرضى (5.6%)لديهم مقاومة للإيزونيازيد والريفامبيسين معا،ولوحظ خلال هذه الدراسة أن المقاومة للإيزونيازيد والستربتومايسين ترافقت مع معدل تصفية أقل للعصيات الدرنية في السائل الدماغي الشوكي ولكن لا يوجد تأثير سريري هام لذلك ، أما المقاومة للإيزونيازيد والريفامبيسين فهي مؤشر إنذاري سيئ وتترافق مع معدل وفيات أعلى، ولا يوجد حتى الآن اتفاق موحد على معالجة التهاب السحايا الدرني بالعصيات الدرنية ذات المقاومة المتعددة للأدوية الدرنية لكن ينصح في هذه الحالات بتمديد المعالجة حتى 18-24 شهراً والمتابعة من قبل طبيب خبير بالتدرن المقاوم للأدوية ،مع الأخذ بعين الاعتبار شدة الحالة والتحسن السريري والحالة المناعية للشخص.

2- الستيروئيدات:

لقد أظهرت العديد من الدراسات أهمية الستيروئيدات في تخفيف نسبة المراضة والوفيات لدى الأطفال والبالغين المصابين بالتهاب السحايا الدرني ،حيث أنها تثبط ارتكاس فرط الحساسية للعصيات الدرنية وتخفف من تشكل النتحة عند قاعدة الدماغ وتخفف كذلك الوذمة الدماغية المرافقة، ففي إحدى الدراسات (34) التي أجريت على 141 مريضا بالتهاب سحايا درني تم إعطاء مجموعة من المرضى البردنزولون بجرعة 4 ملغ/كغ في اليوم بينما أعطيت مجموعة أخرى

من المرضى دواءً موهماً(placebo) في الشهر الأول من المعالجة الدرنية،حيث ترافق استخدام الستيروئيدات مع تناقص هام في الوفيات لمرضى المرحلة 3 (4 مقابل 17 %) و لوحظ أيضا تحسن مشعر الذكاءIQ بين الناجين (IQ > 75 في 52 % من المرضى اللذين تلقوا المعالجة بالبردنزولون مقارنة مع 33% لدى المرضى اللذين لم يتلقوا تلك المعالجة)،لذلك من المتفق عليه حاليا إعطاء الستيروئيدات في المعالجة المبدئية لالتهاب السحايا الدرني مشركا مع المعالجة الدرنية الرباعية ويعطى البردنزولون (2-4 ملغ/كغ يوميا) أو الديكساميتازون (0.6 ملغ/كغ يوميا) لمدة 2-4 أسابيع مع تخفيض تدريجي ثم إيقاف خلال أسبوعين مع العلم أن معظم الباحثين يفضل إعطاء البردنزولون عند الأطفال.

3- معالجة ارتفاع التوتر داخل القحف:

يعد ارتفاع الضغط داخل القحف أحد الاختلاطات الهامة لالتهاب السحايا الدرني حيث يحدث الاستسقاء الدماغي لدى 75% من مجمل المرضى و80-90% من مرضى المرحلتين الثانية والثالثة (8) وفي75-80 %من الحالات يكون الاستسقاء من النوع المتصل، ويمكن تخفيض الضغط داخل القحف بإعطاء 100 ملغ/كغ يوميا من الاسيتوزولاميد أو1 ملغ/كغ furosemide (لازيكس) مقسمة على 3-4 جرعات لمدة شهر حيث يحدث تحسن ملحوظ في 80% من حالات استسقاء الدماغ المتصل(33) ،لكن تجب مراقبة حالة الإماهة لدى المرضى لتجنب حدوث التجفاف.

وعلى الرغم من أن معظم الأطفال المصابين بالتهاب سحايا درني لا يحتاجوا إلى تركيب شنت دماغي برتواني ،إلا أن المصابين باستسقاء دماغي غير متصل بحاجة إلى تخفيض الضغط بشكل إسعافي عبر هذا الإجراء الذي قد يكون منقذا للحياة ويجب عدم تأخيره عند تدهور الوضع العصبي للمريض مع وجود دلائل ارتفاع ضغط داخل القحف.

4- المعالجات العرضية الأخرى:

تشيع الاضطرابات الشاردية(خاصة نقص الصوديوم) في المراحل المتقدمة للمرض ويجب متابعة حدوث هذه الاضطرابات ومعالجتها بالطرق المتعارف عليها (إصلاح الصوديوم ببطء وتحديد السوائل في متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار وإعطاء الهرمون الصنعي وتعويض السوائل بشكل مناسب في البيلة

التقهة)،كما تشيع الاختلاجات في المراحل المتقدمة للمرض وعنها يجب استخدام الأدويــة المضـــادة للاخــتلاج المناسـبة والبحـث عـن الأسـباب المؤهبــة (مثـل الاضطرابات الشاردية).

الاختلاطات والعقابيل:

قلما يترك التهاب السحايا الدرني الناجين من المراحل المتقدمة للمرض بدون عقابيل وتتراوح هذه العقابيل من الخفيفة والمعتدلة نسبيا (شلول أعصاب قحفية، تراجع خفيف في القدرات العقلية ،والشلول الشقية والسفلية)إلى الشديدة (الشلول الرباعية،التخلف العقلي الشديد) وأكثر العقابيل مشاهدة الصمم والعمى والشلول الشقية والرباعية والتخلف العقلي وغير ذلك.

ومن اختلاطات المرض حدوث الأورام الدرنية Tuberculoma وهي عبارة عن بؤر تجبن مع محفظة ليفية داخل البرانشيم الدماغي، قد يتجمع بعضها مع بعض وتكبر بالحجم حتى مع المعالجة الدرنية ،وقد تغزو الشرايين الدماغية وتطلق صمات إنتانية درنية خاصة في التدرن المقاوم للأدوية،ومن الاختلاطات الأخرى أيضا اعتلال الدماغ الدرني الذي يحدث خاصة لدى الأطفال الصغار في سياق التدرن البدني المترافق مع التهاب سحايا درني حيث يلاحظ تدهور في الوعي مع علامات بؤرية وسحائية قليلة ويلاحظ بالتشريح المرضي بعد الوفاة وذمة دماغية معممة وشحوب في المادة البيضاء وزوال نخاعين ولا تعرف الآلية الإمراضية الدقيقة بعد لكن يعتقد أنه حدث متواسط بالمناعة،ويعتبر تشخيص هذه الحالة ضروري إذ إنها تستجيب جيدا للمعالجة بالستيروئيدات.

ويعتبــر اعــتلال النخـــاع والجــذور الـدرني Tuberculous radiculomelitis (TBRM)نادر الحدوث حاليا،ولكنه قد يتطور بعد فترات مختلفة من الإصابة بالتهاب سحايا درني حتى مع المعالجة الجيدة وتعقيم السائل الدماغي الشوكي،ويتظاهر بخزل تحت حاد في الطرفين السفليين، وألم جذري،واضطرابات المثانة،ولا تعرف آليته الإمراضية وقد تفيد الستيروئيدات في تدبيره،ومن الاختلاطات الأخرى أيضا التهاب سحايا النخاع الشوكي الدرني.

الإنذار:

يتعلق إنذار التهاب السحايا الدرني بشكل مباشر بالمرحلة السريرية عند كشف المرض وبدء معالجته ،ومن العوامل الإنذارية الهامة أيضا العمر (إذ يكون الإنذار أسوأ عند الرضع)،كما يؤثر كلا من وجود تدرن خارج رئوي مرافق وقصة التلقيح السابقة ب BCG ووجود عوز مناعي مرافق على الإنذار النهائي ،أما الموجودات المخبرية التي تسيء للإنذار فتتضمن ارتفاع ضغط السائل الدماغي الشوكي وموجوداته المخبرية (ارتفاع الآحين أو نقص السكر الشديدين) ووجود عصيات مقاومة للأدوية الدرنية وكذلك متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار SIADH ،وتتضمن الموجودات الشعاعية التي تسيء للإنذار الاستسقاء الدماغي والاحتشاءات الدماغية ووجود ورم درني مرافق ،وقد تفيد موجودات EEG في توقع الإنذار أيضا.

إن مرضى المرحلة الأولى غالبا ما يشفون بدون أية عقابيل وتزداد نسبة الوفيات ودرجة العقابيل مع تقدم المرض بشكل ملحوظ ،وتقدر نسبة الوفيات بشكل عام بحوالي 15-40%،وفي دراسة أجريت في الهند(23)لمتابعة 119 طفلا بعد الشفاء من التهاب سحايا درني لمدة 5-8 سنوات توفي 17 (14%)منهم 10 (8.4%)بسبب العقابيل الشديدة للتدرن و7 لأسباب أخرى لا علاقة لها بالتدرن،طفلين فقط تعذرت متابعتهما أما 100 الباقين فمنهم 47 (40%)طفلا شفوا بشكل كامل دون أية عقابيل ،و53(44%) طفلا بقي لديهم عقابيل (12 خفيفة-39 متوسطة-2 شديدة) ولم تحدث أي حالة نكس خلال فترة المتابعة (تمت معالجة هؤلاء الأطفال لمدة 12 شهرا).

الوقاية:

تلعب الوقاية دورا حاسما في هذا الداء الوبيل الذي يترك معظم ضحاياه بين قتلى ومعاقين ،ويمكن إنقاص حدوث المرض بشكل فعال باتباع الخطوات التالية :

1-الوقاية الكيماوية:

يكون معدل حدوث الأشكال العرضية للتدرن بعد اكتساب الخمج أعلى بشكل ملحوظ لدى الرضع وصغار الأطفال حيث تتراوح بين 25-45% في السنة الأولى من العمر(25) وتتناقص تدريجيا مع تقدم العمر إلى 10-15% عند البالغين ،كما أن الرضع وصغار الأطفال معرضون أكثر من غيرهم للأشكال الخطرة من التدرن

مثل التدرن السحائي والتدرن المنتشر ،ولذلك يجب إجراء تفاعل سلين وصورة صدر للأشخاص اللذين تعرضوا لحالة تدرن معدية خلال الأشهر الثلاثة الماضية لكشف الخمج الكامن بالتدرن LTBI،وتستطب المعالجة في الأشخاص اللذين لديهم انقلاب حديث (< 2سنة) لتفاعل السلين إلى إيجابي ،وكذلك في الأطفال الصغار اللذين هم على تماس مباشر مع شخص مصاب بتدرن رئوي معدي حتى لو كان تفاعل السلين سلبيا لديهم حيث يعطى الإيزونيازيد لمدة 3 أشهر ثم يعاد تفاعل السلين فإذا أصبح إيجابيا فيجب استمرار المعالجة حتى إكمال 9 أشهر أما إذا بقي سلبيا فيمكن إيقاف المعالجة إلا إذا كان الشخص المخالط ناقص المناعة فتكمل المعالجة حتى 9 أشهر بغض النظر عن نتيجة تفاعل السلين.

إن البروتوكول المعتمد حاليا لمعالجة الخمج الكامن بالتدرن LTBI عند الأطفال غير المصابين بالإيدز هو الإيزونيازيد لمدة 9 أشهر يعطى يوميا أو مرتين أسبوعيا وفق نظام DOT وتشير التقارير أن الإيزونيازيد أكثر فعالية عند الأطفال منه عند البالغين في منع تطور الخمج الدرني،كما أن تحمل الدواء عند الأطفال أفضل أيضا.

وقد استخدمت العديد من البروتوكولات الأخرى عند البالغين لتحسين مطاوعة المرضى وتقصير فترة العلاج وإنقاص السمية الكبدية وكذلك لعلاج المخالطين لمرضى التدرن المصابين بسلالات مقاومة للإيزونيازيد،والقليل منها عموما جرب عند الأطفال بشكل واسع فاستخدم الريفامبين لوحده أو مع الإيزونيازيد لمدة 3-6 أشهر في انكلترا مع فعالية جيدة(27) كما استخدمت أدوية التدرن الأخرى لمدة 6-12 شهرا في حالة السلالات المقاومة للإيزونيازيد والريفامبيسين.

ولا يوجد بروتوكول موحد حاليا لمعالجة الخمج الكامن بالتدرن LTBI عند الأطفال المصابين بالإيدز لكن تنصح الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال باستخدام البروتوكول السابق نفسه(2)مع إعطاء البيريدوكسين ومراقبة خمائر الكبد.

2- لقاح BCG (Bacille of Calmette & Guerin):

إن لقاح BCG هو لقاح حي مضعف محضر من سلالات مضعفة من المتفطرات البقرية، تم تحضيره من قبل Calmette and Guérin في معهد باستور في فرنسا واستخدم للمرة الأولى عام 1921 ،إن التلقيح بـBCG لا يمنع حدوث الخمج بالمتفطرة الدرنية إلا أنه يفيد في التخفيف من حدوث الأشكال الشديدة والمنتشرة للتدرن مثل التدرن السحائي و التدرن الدخني خاصة لدى الرضع وصغار الأطفال،ولا يزال هناك الكثير من الخلاف على فعاليته في الوقاية من التدرن الرئوي(3)كما أن فائدته قليلة عموما في السيطرة على التدرن في المجتمع.

وقد نشرت العديد من الدراسات حول فعالية لقاح BCG في الوقاية من التدرن بشكل عام ومن التدرن السحائي و الدخني بشكل خاص،وكانت النتائج مختلفة جدا وتراوحت بين 0-80%، ففي دراسة أجريت عام 1993 (31) تبين أن اللقاح يخفف حدوث التدرن الدخني والسحائي بنسبة تتراوح بين 75-86 % وفي دراسة أخرى عام 1994(7) تبين أن اللقاح يفيد في خفض حالات التدرن بشكل عام بنسبة 50%.

إن فترة المناعة التي يعطيها لقاح BCG غير معروفة بالضبط ، إلا أنها تتعلق بعوامل عدة منها العمر عند التلقيح ،ونوعية اللقاح المستخدم والتعرض للمتفطرات الأخرى بالوسط المحيط ففي إحدى الدراسات المستقبلية(22)التي استمرت ما يقارب 60 عاما (من عام1938-1998) لتحديد فعالية لقاح BCG وفترة المناعة التي يعطيها،كانت فعالية اللقاح 52% في الوقاية من التدرن وهذه الفعالية يعتقد أنها قد تستمر 50-60 عاما لكنها تضعف بمرور الزمن ،إلا أن الكثير من الباحثين يشكك في نتائج هذه الدراسة.

يمكن أن يعطى اللقاح داخل الأدمة أو تحت الجلد إلا أن الطريق داخل الأدمة هو الطريق الوحيد المرخص للاستخدام من قبل منظمة الصحة العالمية،أما الطريق تحت الجلد فلا يستخدم إلا نادرا حاليا (في بعض المناطق مثل اليابان وجنوب إفريقيا) ، الجرعة المعطاة هي 0.1 مل عند البالغين والأطفال التي تزيد أعمارهم عن السنة وتعطى نصف هذه الجرعة(0.05مل)عند الولدان والرضع في السنة الأولى من العمر، أما فيما يتعلق بإعادة التلقيح بلقاح BCG أو إعطاء جرعات إضافية منه فلم يثبت أنه يقدم أي فائدة إضافية، ففي دراسة أجريت في البرازيل عام 2005 لم يلاحظ أي فرق هام بين المجموعة التي أعطيت جرعة واحدة من اللقاح والمجموعة الأخرى التي أعطيت جرعتين(32).

توصي منظمة الصحة العالمية بإعطاء لقاح الBCG بشكل روتيني لكافة الولدان في المجتمعات التي يكون التدرن فيها منتشرا.

تتضمن الارتكاسات الجانبية للقاح BCG الخراج تحت الجلد واعتلال العقد اللمفية الموضعية ،وتحدث في 1-2% من الحالات ،ورغم أنها قد تستمر عدة أسابيع أو أشهر إلا أنها غير خطرة وتشفى عفويا، ونادرا ما تتطلب استخدام الإيزونيازيد أو النزح الجراحي،أما التهاب العظم التالي للقاح فهو من الاختلاطات النادرة ،ويمكن أن يحدث خلال فترة طويلة تصل إلى عدة سنوات بعد التلقيح بلقاحBCG ،ويعتبر التدرن المنتشر نادر الحدوث أيضا حيث تحدث حالة واحدة تقريبا لكل مليون جرعة لقاح تقريبا،وغالبا ما يكون هؤلاء الأطفال مصابين بنقص المناعة،هذا ويوصي

باستخدام المعالجة المضادة للتدرن في التهاب العظم والتدرن المنتشر التالي للقاح،ويفضل استشارة الخبراء بالتدرن في هذه الحالات.

يعتبر لقاح BCG مضاد استطباب للأشخاص المصابين بعوز مناعي بدئي أو ثانوي بما فيه مرض نقص المناعة المكتسب (توصي منظمة الصحة العالمية بإعطاء اللقاح للأطفال المصابين بخمج HIV اللاعرضيين في بلدان العالم التي يكون فيها خطر الاصابة بالتدرن عاليا)،ولا يعطى اللقاح أيضا للأشخاص المصابين بالحروق أو الأخماج الجلدية الواسعة أو اللذين يتلقون أدوية كابتة للمناعة أو الستيروئيدات بجرعة عالية،ولا يوصى بإعطاء اللقاح خلال الحمل بالرغم من أنه لم يلاحظ تأثيرات ضارة للقاح على الجنين.

ويعتقد الكثير من الخبراء في العالم أن القضاء على التدرن لن يتم إلا بتطوير لقاح جديد فعال ضد كافة أشكال التدرن ويمكن إعطاؤه لدى المرضى ناقصي المناعة حيث يقول Sadoff (إذا أردنا القضاء على التدرن فيجب أن نجد لقاحا جديدا فعالا)، ويتم العمل حاليا لتطوير لقاح للتدرن أكثر فعالية من BCG وتعتمد معظم الأبحاث الحالية(24) على اللقاحات المعدلة وراثيا وأشهر هذه اللقاحات هو MVA85A وهو لقاح معدل وراثيا من فيروس الوقس (جدري البقر) vaccinea يعطى بعد إعطاء لقاح التدرن الحالي(BCG)بعدة أسابيع حيث يقوم بتضخيم الاستجابة المناعية الناتجة وتتوقع منظمة الصحة العالمية بدء استخدامه عام 2015.

3- إجراءات السيطرة على المرض:

يحتل التدرن أحد مراكز الصدارة بين الأمراض المعدية المسببة للوفاة والمعاناة في العالم ،إن التدرج المتنامي لوباء التدرن المتفشي في كل أنحاء العالم يتطلب إجراءات عاجلة وفعالة ،وعلى الرغم من التقدم العظيم في نشر استراتيجية المعالجة الكيميائية تحت الإشراف المباشر، إلا أن معدل وقوع التدرن يتزايد بنحو ١٪ سنويا،ورغم توافر العلاج الفعال والميسور التكلفة، إلا أن الضريبة التي يفرضها المرض على البشرية، والتي تتمثل في9 مليون حالة جديدة واثنتي مليون وفاة تفرض عبئاً لا يطاق من المعاناة للبشرية سنوياً، وعائقاً غير مقبول يعرقل التنمية الاجتماعية الاقتصادية .

ولذلك تم في عام 2000 وبإشراف منظمة الصحة العالمية إنشاء شراكة دحر التدرن من أجل تسريع الإجراءات الاجتماعية والسياسية التي تعمل على وقف انتشار التدرن في العالم.

وتدرك منظمة الصحة العالمية أن الوقاية من التدرن ومكافحته ترتبط ارتباطا وثيقا بالتنمية الصحية إجمالا ،فالتدرن ينتشر في المناطق التي تغيب فيها الشروط

الصحية،وحيث تُحاصر الصحة بالفقر وسوء التغذية والازدحام ومرض نقص المناعة المكتسب وغيرها،لذلك فإن من أولويات مكافحة التدرن تأمين ظروف معيشية أفضل في الدول النامية ،بالإضافة إلى إتاحة نوعية جيدة من التشخيص والعلاج لكل المحتاجين وكذلك تقديم الوقاية من خلال التلقيح.

وتعتبر خطة DOTS (المعالجة قصيرة الأمد تحت الإشراف المباشر)أحد الاستراتيجيات الأساسية لمكافحة التدرن،وقد تم البدء بالعمل بهذه الخطة في بلدان شرق المتوسط ومنها سورية منذ منتصف التسعينيات من القرن الماضي وكانت التغطية بهذه الخطة تفوق 90% عام 2005 كما أن نجاعة المعالجة بها تتجاوز 80% ،وتتوجه الأنظار في العقد المقبل إلى تحسين وسائل تشخيص التدرن وتوسيع خدمات الزرع الجرثومي واختبارات التحسس الدوائي من أجل تيسير استخدام المعالجة قصيرة الأمد لحالات التدرن المقاوم للأدوية المتعددة،بالإضافة إلى مكافحة الإيدز الذي كان أحد أهم أسباب الانتشار الواسع للتدرن.

الدراسة العملية

أ- أهداف البحث:

1-دراسة المعايير السريرية والمخبرية لالتهاب السحايا الدرني عند الأطفال.

2-دور الPCR(المجرى على الCSF) المساعد أحيانا" في التشخيص الباكر للمرض.

أجريت الدراسة على حالات التهاب السحايا الدرني الواردة إلى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق من 2000/1/1 وحتى 2007/12/31 وذلك بصورة راجعة كما تم دراسة الحالات الواردة إلى المستشفى من2008/1/1 وحتى 2008/10/1 بصورة مستقبلية ،أي تمت الدراسة على ما يقارب 9 سنوات.

واستخدمت المعايير التالية من أجل تشخيص التهاب السحايا الدرني(9-38):

1. **تشخيص حيوي جرثومي Microbiological case definition:**
   - عزل العصية الدرنية من السائل الدماغي الشوكي.
   - موجودات عصبية (سريرية ،شعاعية،مخبرية- فحص CSF-)تتماشى مع التهاب سحايا درني مع عزل العصية الدرنية من مكان آخر غير CSF.
2. **تشخيص سريري Clinical case definition:**

الأعراض والعلامات السريرية الموجودة تتماشى مع التهاب سحايا درني مع وجود ثلاثة على الأقل مما يلي:

- موجودات CSF تتماشى مع التهاب سحايا درني وعدم القدرة على عزل أي عامل مسبب آخر.
- إيجابية تفاعل السلين.
- وجود شخص بالغ مصاب بتدرن معدي على تماس مع الطفل.
- CXR تتماشى مع تدرن(ضخامة عقد لمفية،تكلسات ،دخن ....).
- موجودات شعاعية بتصوير الدماغ(CT-MRI) تتماشى مع تدرن مثل نتحة التهابية حول جذع الدماغ ،أو استسقاء دماغي.
- الاستجابة الجيدة للمعالجة الدرنية.

بلغ عدد الحالات الواردة إلى مستشفى الأطفال خلال الفترة السابقة والتي تخرجت بتشخيص التهاب سحايا درني (أو شك التهاب سحايا درني) 71حالة ،تم استبعاد 23 حالة بسبب عدم استكمال معايير التشخيص السابقة،وبقي 48 حالة تم إجراء الدراسة عليها ،ومن هذه الأخيرة 3 حالات فقط حدثت في فترة الدراسة المستقبلية.

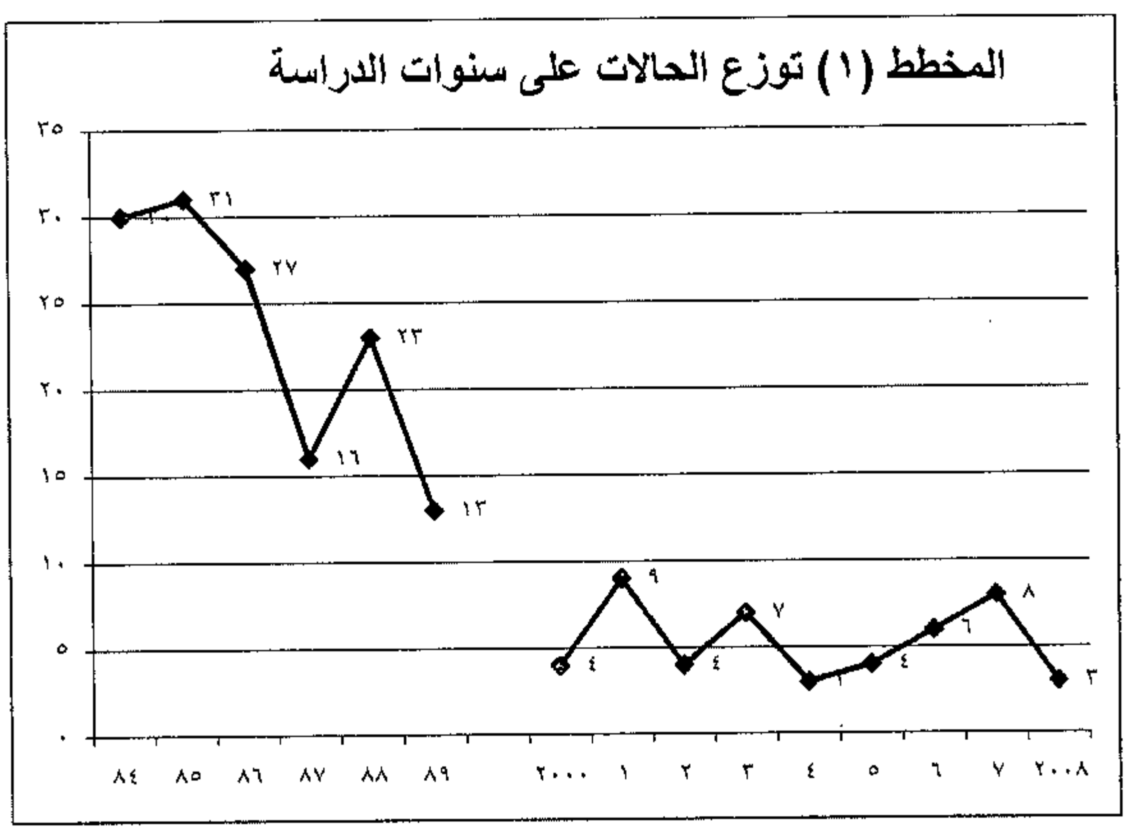
توزع الحالات على سنوات الدراسة:

بلغ إجمالي عدد الحالات 48 حالة خلال سنوات الدراسة ،وتراوح بين 3 و9 حالات كل سنة بمعدل 5.5 حالة سنويا كما هو مبين في الجدول (1):

2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	المجموع
4	9	4	7	3	4	6	8	3	48

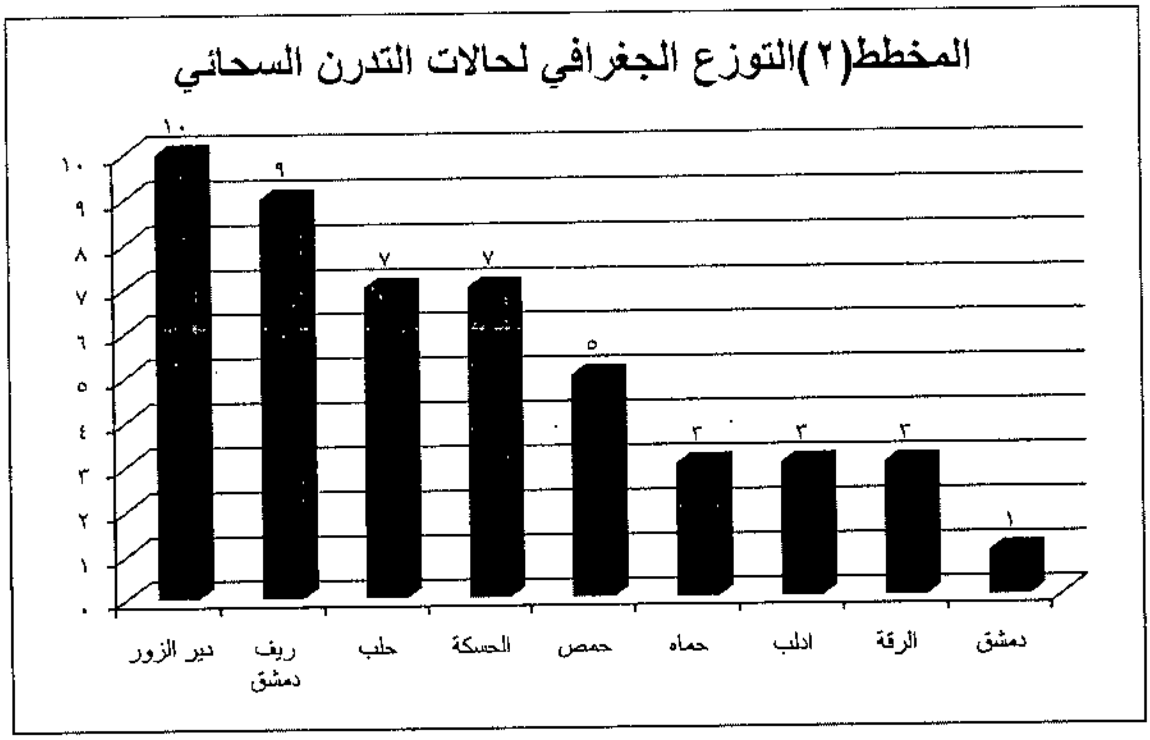
الجدول (1) :توزع حالات التهاب السحايا الدرني على سنوات الدراسة.

ويظهر المخطط (1) توزع الحالات على سنوات الدراسة في دراسة مستشفى الأطفال الحالية والدراسة التي أجرتها سابقا د.هزار(47):



التوزع الجغرافي:

يبين المخطط (2) التوزع الجغرافي لحالات التدرن السحائي المدروسة:



توزعت الحالات المسجلة بين 9 محافظات ،وكان معظمها في ريف دمشق والمنطقة الشمالية الشرقية،وبشكل أقل في المنطقة الوسطى،ورغم أن هذه النسب لا تعكس التوزع الجغرافي الحقيقي للتدرن السحائي عند الأطفال في سورية (نظراً لوجود مستشفى الأطفال في دمشق وسهولة مراجعته من قبل سكان المناطق المجاورة بينما يراجع سكان المناطق الأخرى المستشفيات الأقرب لهم عادة) إلا أنه يعطي فكرة وبائية تقريبية عن التدرن بشكل عام والتهاب السحايا الدرني بشكل خاص.

توزع حالات التهاب السحايا الدرني حسب فئات العمر:

تراوحت أعمار الأطفال المصابين بين 3.5 شهر و 13 سنة وتم تقسيم المرضى حسب العمر إلى أربع فئات ،ويظهر الجدول (2) توزع مرضى الدراسة حسب هذه الفئات العمرية:

العمر	3 سنة أو أقل	>3-6 سنوات	>6-9 سنوات	>9-13 سنة
عدد ونسبة المرضى	20(41.6%)	13(27.2%)	8(16.6%)	7(14.6%)

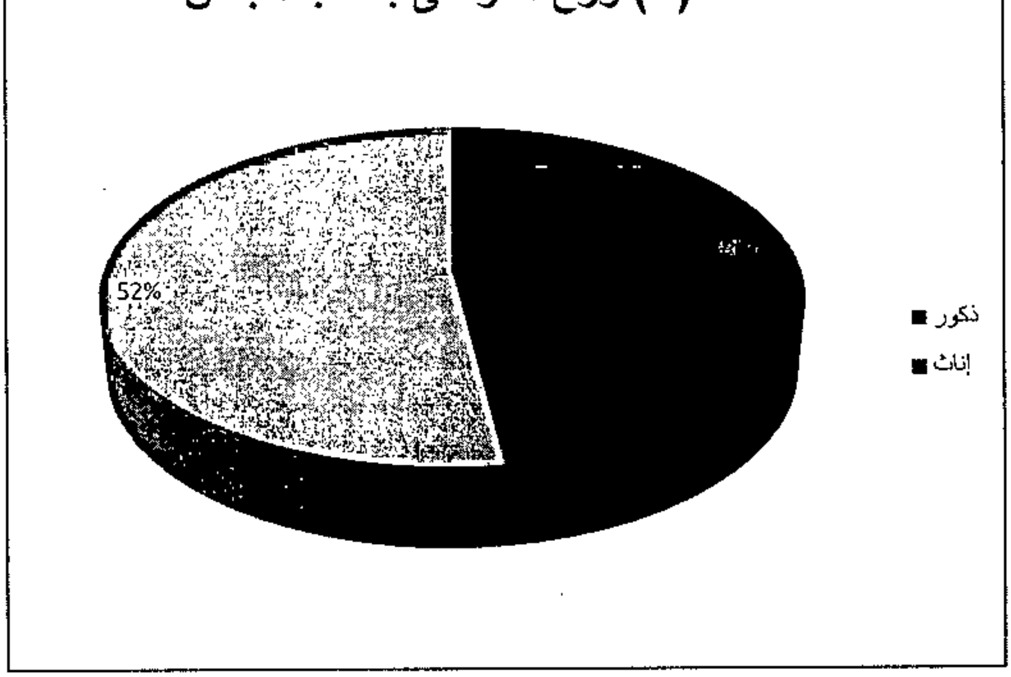
الجدول(2):توزع حالات التهاب السحايا الدرني حسب فئات العمر.

يلاحظ حدوث معظم الحالات في الأعمار الصغيرة حيث سجلت 70%من الحالات في الأعمار < 6 سنوات، و41.6%في السنوات الثلاث الأولى،وهذا يتوافق مع مجمل الدراسات الأخرى (6-47) ،إذ أن التهاب السحايا الدرني هو مرض الأطفال الصغار خاصة.

توزع المرضى بحسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور 23 مريضاً بنسبة 48% والإناث 25 بنسبة 52% وبالتالي تكون نسبة الإناث إلى الذكور ما يقارب 1/1.1 .

المخطط (٣)توزع المرضى بحسب الجنس



التشخيص المبدئي عند القبول:

تم الشك بوجود التهاب سحايا درني عند القبول في 23 مريض بنسبة 47.5% وهذه النسبة الأقل من النصف تعكس صعوبة تشخيص التهاب السحايا الدرني خاصة في المراحل الباكرة منه ،ويظهر الجدول التالي التشخيص المبدئي للمرضى عند القبول :

التشخيص	شك التهاب سحايا درني	شك التهاب سحايا ودماغ	شك التهاب سحايا قيحي معالج جزئيا	شك ورم أوشك آفة شاغلة للحيز	شك خراجة دماغية	شك تدرن دخني	أخرى
عدد المرضى ونسبتهم	23 (%47.5)	10(%21.7)	5(%10.8)	4(%8)	1(%2)	3(%6)	2(%4)

الجدول(3):التشخيص المبدئي لمرضى التهاب السحايا الدرني في دراستنا.

إن أكثر الحالات التباسا كانت التهاب السحايا والدماغ، ،وتم تشخيص المرض في 3 حالات بسبب التدرن الدخني حيث أجري بزل CSF لاحقا بعد القبول بسبب إيجابية العلامات السحائية،وهناك حالتان تستحقان الذكر أيضا، قبل الطفل في أحدهما بتشخيص (شك لمفوما بطنية مع نقائل دماغية) وتبين لاحقا إصابته بتدرن في البطن والصدر والجملة العصبية المركزية،وكان زرع السائل الدماغي الشوكي والمفرزات القصبية إيجابيا بالنسبة للعصيات الدرنية،وتوفي هذا الطفل لاحقا،وهناك حالة مشابهة لطفل آخر قبل بشك نوروبلاستوما وتبين لاحقا إصابته بتدرن متعدد (رئوية-عقد لمفية-عصبية-عظمية) وقد تخرج هذا الطفل بحالة عامة جيدة دون عقابيل إذ ساهمت الإصابة خارج العصبية في الكشف الباكر عن التهاب السحايا الدرني.

العوامل المؤهبة:

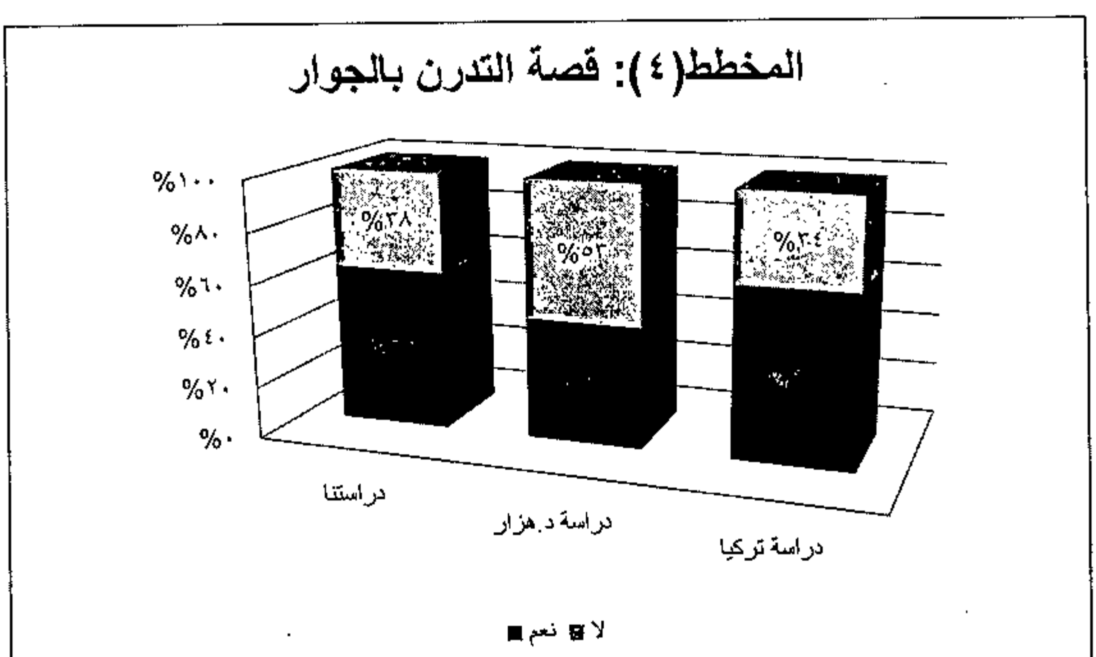
1-دراسة الظروف الاجتماعية والاقتصادية:

تم السؤال عن عدد أفراد أسرة الطفل المصاب في 43 حالة وكان عدد الأفراد 6 أو أكثر في 30 حالة بنسبة 70% وفي 9 حالات (21%) كان عدد أفراد الأسرة 10 أفراد أو أكثر .

كما تم السؤال عن مهنة وثقافة الوالدين لمعظم الأطفال فتبين أن ما يقرب من 90% من الحالات كانت ثقافة الوالدين فيها دون مستوى التعليم الثانوي ،كما أن الدخل المحدود يحاصر معظم الأسر ويخلق ظروفاً اجتماعية اقتصادية صحية متدنية، فأغلب هذه العائلات تعيش في بيئة ريفية معزولة تفتقر إلى الشروط الصحية،وغالبا ما تتشارك العائلات في السكن.

2-القصة الوبائية:

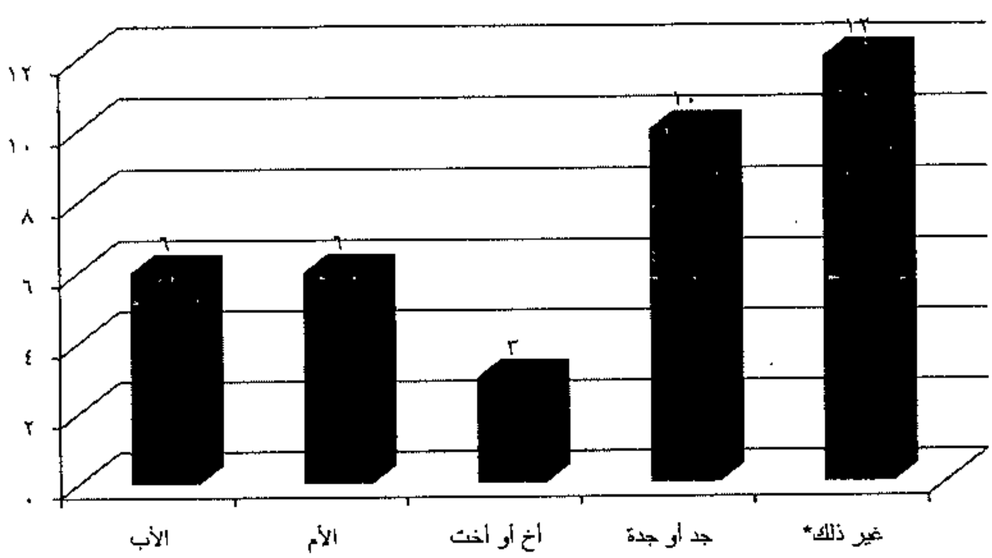
تم السؤال عن وجود قصة تدرن بالعائلة أو بالجوار في كل المرضى باستثناء 3 حالات وتبين وجود قصة وبائية في 28 حالة(من 45) بنسبة 62% ،وفي دراسة د.هزار السابقة في مستشفى الأطفال تم كشف قصة تدرن بالجوار في 47% من الحالات بينما في دراسة Yarami وزملاؤه في جامعة ديار بكر في تركيا (6)تم كشف قصة وبائية في 66% من الحالات كما هو موضح في المخطط التالي:



المخطط(٤): قصة التدرن بالجوار

وفي معظم الحالات كان أحد الأبوين أو الجدين هو مصدر العدوى (أما إصابات الأعمام والأخوال فقد ترافقت غالبا مع إصابة أحد الوالدين)كما يظهر في المخطط التوضيحي التالي:

المخطط (٥)المصدر المكتشف للتدرن في العائلة



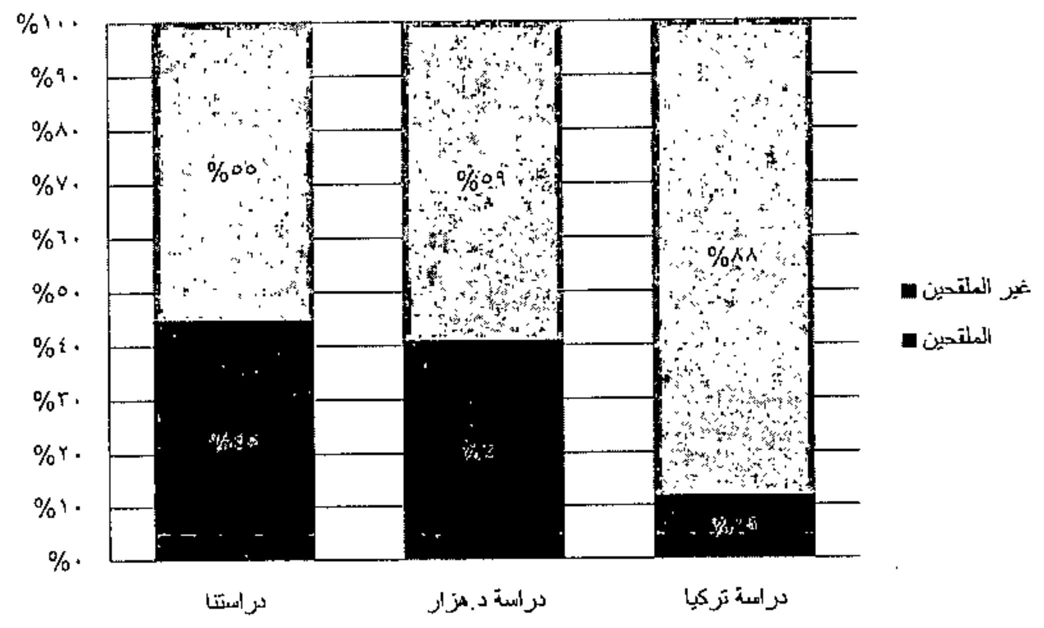
* عم أو عمة أو خال أو خالة أو أحد الجيران المقربين.

وفي 9 حالات تم كشف أكثر من إصابة واحدة بالعائلة بنسبة 20%،وفي إحدى هذه الحالات كان هناك 6حالات إصابة بالتدرن (عدا الطفل) في نفس العائلة .

3-لقاح التدرن:

كما ذكر سابقا يعتبر لقاح الBCG هاما في الوقاية من حدوث التهاب السحايا الدرني ،وقد تم السؤال عن قصة التلقيح بBCG (أو التفتيش عن ندبة اللقاح)في 40 حالة وكان الجواب إيجابيا في 18 حالة فقط بنسبة 45% بينما 22 مريضا (55%) لم يأخذوا اللقاح ويبين المخطط (6) نسبة الأطفال الملقحين وغير الملقحين واللذين أصيبوا بالتهاب سحايا درني في الدراسة الحالية ودراسة د.هزار ودراسة تركيا:

المخطط(٦):نسب التلقيح ب BCGفي الدراسات الثلاثة



ويلاحظ مما سبق انخفاض نسبة الملقحين بشكل ملحوظ في كافة الدراسات خاصة في دراسة تركيا ،ومن الملفت للنظر أيضا انخفاض نسبة التلقيح في الدراسة بشكل ملحوظ عن النسبة التي أعلنتها وزارة الصحة منذ عام 1998 والتي تقرب من 100%،وكانت نسبة غير الملقحين في المرحلة الثالثة 56% وهي تقارب النسبة العامة في الدراسة وهذا لا يتوافق مع بعض الدراسات التي وجدت أن المرض يكون إنذاره أسوأ مع تقدم المرحلة عند التشخيص عند الأطفال غير الملقحين مقارنة بالملقحين ،ولدى أخذ عينة عشوائية من 40 مريضا من أطفال المستشفى غير المصابين بالتهاب سحايا درني تبين أن 32 مريضا (بنسبة 80%)قد أخذوا لقاح الBCG مقابل 8 مرضى (بنسبة 20%) لم يأخذوا اللقاح وبإجراء دراسة إحصائية على المجموعتين تبين وجود فارق هام بينهما (0.018=P-value) مما يشير إلى زيادة نسب حدوث التهاب السحايا الدرني لدى الأطفال غير الملقحين.

4-دراسة العوامل المؤهبة الأخرى:

لوحظ وجود نقص وزن ملحوظ(الوزن <5مئوي عند القبول) لدى 21 مريضا من مرضى الدراسة وبنسبة 44% وكان نقص الوزن أحد الشكاوي الأساسية في 14 مريضا بنسبة 29% ،إلا أن نقص الوزن هذا غير مقيس ،ومن غير المعروف إن كان بسبب المرض أو أنه أحد العوامل التي ساعدت على حدوثه،وفي دراسة تركيا كان 29% من الأطفال لديهم سوء تغذية و 13% لديهم قصة حديثة للإصابة بالحصبة،أما في دراستنا فلم تذكر أي حالات إصابة حديثة بالحصبة لكن وجدت

بعض الأسباب المؤهبة الأخرى فأحد الأطفال كان لديه قصور كلوي مزمن وآخر كان لديه نفروز(التهاب كبب وكلية منمي غشائي) وموضوع على معالجة بالكورتزون منذ 8 أشهر .

مرحلة المرض:

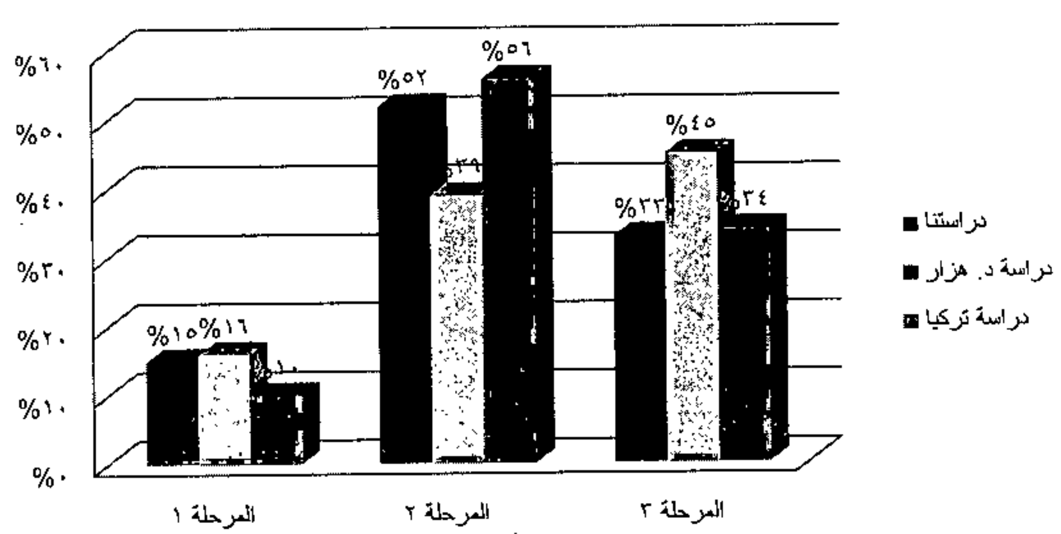
تم اعتماد المعايير المذكورة سابقا (في القسم النظري من هذا البحث) لتصنيف مرحلة المرض عند وضع التشخيص إلى 3 مراحل،وقد توفي 3 مرضى قبل البدء بالمعالجة الدرنية بسبب تأخر تشخيص التهاب السحايا الدرني،وأحد هؤلاء المرضى شُخِّص لاحقا بعد الوفاة بسبب إيجابية PCR للعصية الدرنية في السائل الدماغي الشوكي،وهؤلاء المرضى اعتبروا في المرحلة الثالثة ويظهر الجدول التالي نسب المرضى في المراحل المختلفة عند تشخيص المرض :

المرحلة 1	المرحلة 2	المرحلة 3
7	25	16
%15	%52	%33

الجدول (4):توزيع مرضى التهاب السحايا الدرني حسب المراحل السريرية للمرض.

كما يظهر المخطط التوضيحي التالي نسب المرضى في المراحل المختلفة ومقارنتها بدراسة مستشفى الأطفال السابقة والدراسة المجراة في تركيا:

المخطط(٧)مراحل التهاب السحايا الدرني

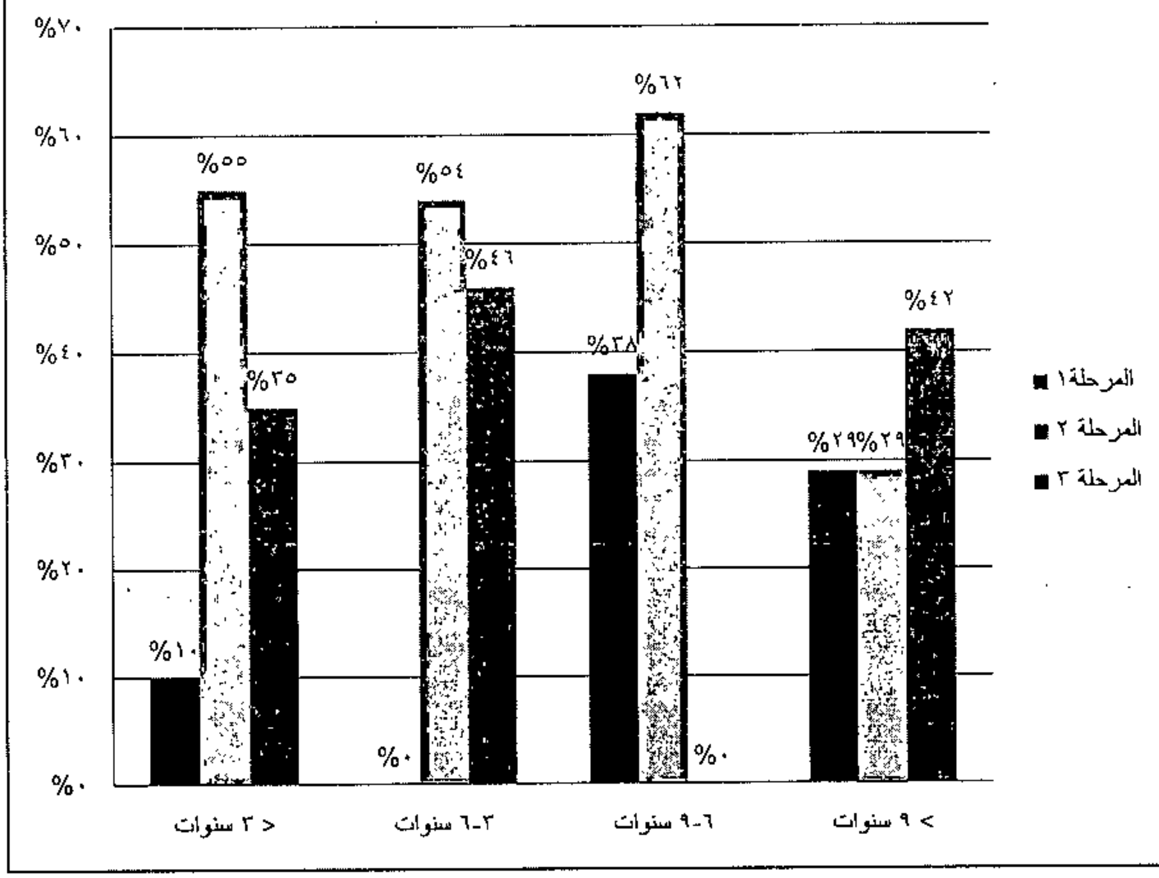


إن ضحايا التهاب السحايا الدرني هم غالبا من الرضع وصغار الأطفال ،كما أن التشخيص يتأخر لديهم عادة حيث تكون الأعراض غير نوعية، ويظهر الجدول والمخطط التاليين علاقة المرحلة عند التشخيص بعمر الطفل:

العمر / المرحلة	المرحلة1	المرحلة2	المرحلة3	المجموع
3 سنوات أو أقل	2 (10%)	11 (55%)	7 (35%)	20
>3-6 سنوات	0	7 (54%)	6 (46%)	13
>6-9 سنوات	3 (38%)	5 (62%)	0	8
>9-13 سنة	2 (29%)	2 (29%)	3 (42%)	7
المجموع	7	25	16	48

الجدول (5):توزع مرضى التهاب السحايا الدرني حسب الفئات العمرية والمرحلة السريرية.

المخطط(٨)علاقة المرحلة السريرية بالعمر



يلاحظ أن معظم الحالات المسجلة في المرحلة الأولى هي في فئة الأعمار > 6 سنوات وقد شخصت حالتان بشكل باكر (مرحلة أولى) لدى رضيعين بسبب تدرن دخني مرافق .

الأعراض والعلامات:

كانت الحمى و الإقياءات والصداع (عند الأطفال <3 سنوات) هي الأعراض المسيطرة في معظم الحالات،إلا أن الحمى في معظم الأحيان لم تكن تلك الحمى المفاجئة العالية والتي ترافق عادة التهاب السحايا القيحي،وإنما حمى متوسطة الدرجة لا تستجيب للمعالجات الاعتيادية،ويبين الجدول (6)والجدول(7) الأعراض والعلامات السريرية عند القبول :

العرض	حمى	صداع*	اقياءات	نقص شهية	نقص وزن	اختلاج	سعال	تغيرات الشخصية*
عدد المرضى	46	21	33	28	14	21	8	2
النسبة المئوية	%96	%75	%69	%58	%29	%44	%17	%7

*فقط عند الأطفال >3 سنوات (وعددهم 28 مريضا)وحسبت النسبة على أساس ذلك.

الجدول(6):الأعراض السريرية لمرضى التهاب السحايا الدرني عند القبول.

العلامة السريرية		عدد المرضى	النسبة المئوية
صلابة نقرة (مع أو بدون العلامات السحائية الأخرى)*		22	%50
اضطراب وعي		30	%63
إيجابية بابنسكي		18	%37.5
المنعكسات الوترية	مشتدة	19	%39.5
	ضعيفة	6	%12.5
شلول أعصاب قحفية		7	%14.5
شلول شقية أو رباعية		10	%21

*أخذ العمر بعين الاعتبار

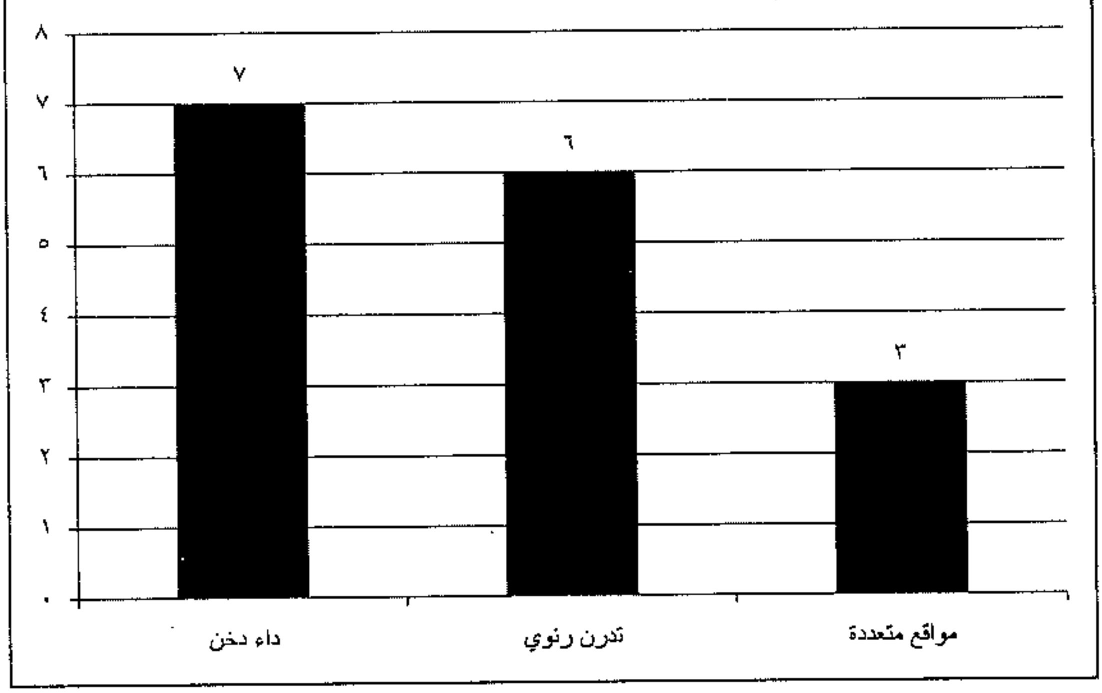
الجدول (7)العلامات السريرية عند القبول.

قد يتظاهر التهاب السحايا أيضا بشكل غير نموذجي فقد راجعت إحدى مريضات الدراسة وعمرها 13 سنة من حلب بتغيرات في الشخصية واضطراب مشية منذ سنة ولاحقا تطور لديها حبسة واختلاجات ،حيث قبلت في العناية المشددة وشخص التهاب سحايا درني لها وبإعادة الاستجواب تبين وجود حالات تدرن متعددة بالعائلة،وحدث تحسن ملحوظ على المعالجة الدرنية ،وتخرجت بحالة عامة جيدة دون عقابيل هامة.

الترافق مع التدرن خارج الجملة العصبية المركزية:

كان التهاب السحايا الدرني معزولا في 32 حالة ،وترافق مع إصابة درنية خارج الجملة العصبية المركزية في 16 حالة بنسبة 33% من الحالات،وقد توزعت الإصابات خارج CNS كما يلي(مع ترافق بينها أحيانا):

المخطط(٩)التدرن خارج الرئوي المرافق للتدرن السحائي

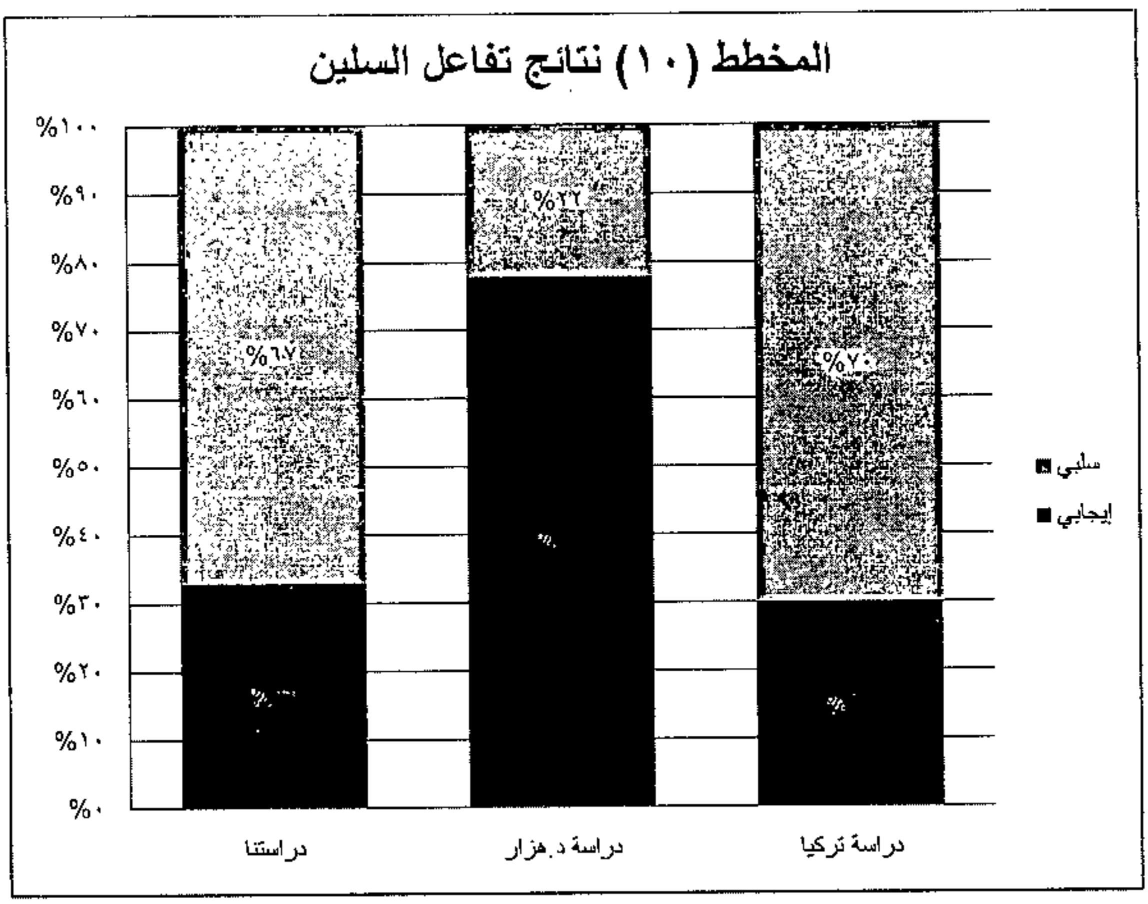


يلاحظ وجود 3 حالات من التدرن المتعدد حيث يتشارك التهاب السحايا الدرني مع التدرن الرئوي بالإضافة إلى مواقع أخرى(عقد لمفية، برتوان،عظام ،جلد)،وإن إنذار هذه الحالات يتعلق بالدرجة الأساسية بإنذار التهاب السحايا الدرني مع العلم

أن وجود التدرن خارج السحائي قد يساعد على كشف التهاب السحايا الدرني في مرحلة باكرة.

تفاعل السلين:

تم إجراء تفاعل السلين في 41 حالة وتوفي طفلان قبل إتمام قراءة التفاعل،وبذلك يكون عدد الحالات التي أجري فيها تفاعل السين وتمت قراءته 39 حالة، كان إيجابيا في 13 حالة منها فقط بنسبة (33%) وسلبيا في 26 حالة بنسبة (67%)،ويبين المخطط(10) نتائج تفاعل السلين ومقارنتها بالدراسات المختلفة:



نلاحظ تقارب النتائج بين دراستنا ودراسة تركيا وهي أقل قليلا من الدراسات العالمية،بينما ترتفع النسبة بشكل ملحوظ في دراسة مستشفى الأطفال السابقة التي أجرتها د.هزار إلى 78%.

وقد كان تفاعل السلين إيجابيا بنسبة مقاربة في حالات التدرن الدخني فقد كان إيجابيا في حالتين من 6 حالات أجري فيها.

أجري تفاعل السلين للأهل في حالات قليلة فقط ، فقد أجري للأب والأم معا في 3 حالات وكان سلبي في حالتين لدى كليهما ،وفي الحالة الثالثة كان سلبيا لدى الأم وإيجابيا لدى الأب، وأجري للأب فقط في حالة واحدة وكان إيجابيا،بينما أجري للام فقط في حالتين كان إيجابياً فيهما (وفي إحدى الحالتين تبين لاحقا إصابة الأم بتدرن فعال إيجابي القشع) .

الموجودات المخبرية:

الفحص الخلوي والكيماوي للسائل الدماغي الشوكي:

أجري بزل السائل الدماغي الشوكي في كافة الحالات ،وقد أجري خارجيا في 5 حالات قبل مراجعة المستشفى ،وأعيد البزل لدينا عند القبول،وقد سجلت نتائج بزل csf المجراة لدينا في كافة الحالات باستثناء الحالات التي تم البدء فيها بالمعالجة الدرنية خارجيا،وتوافرت نتيجة بزل السائل الدماغي الشوكي قبل بدء المعالجة (وعددها حالتان) ويظهر الجدول التالي موجودات الفحص الخلوي للسائل الدماغي الشوكي عند البزل الأول (قبل المعالجة الدرنية):

فحص السائل الدماغي الشوكي		دراستنا	دراسة د.هزار	دراسة تركيا
عدد الخلايا (خلية/مل)	50>	13(%27)	%10	%85
	500-50	28(%58.5)	%74	
	500<	7(%14.5)	%16	%15
الصيغة*	>أو= 50%عدلات	8(%19)	%21	%17
	>50% لمفاويات	38(%81)	%79	%83

*لم تسجل الصيغة في حالتان بسبب قلة عدد الخلايا.

الجدول (8):نتائج الفحص الخلوي للسائل الدماغي الشوكي.

يلاحظ أن الموجودات الخلوية للسائل الدماغي الشوكي تتباين بشكل ملحوظ ففي 58.5% فقط من مرضى دراستنا كانت عدد الخلايا بين (50-500 /مل)،مقابل 74% من المرضى في دراسة د.هزار ،وكان لدى 14.5% من مرضى الدراسة أكثر من 500 خلية /مل،كما كانت العدلات هي المسيطرة لدى 19% من المرضى

فحص السائل الدماغي الشوكي		دراستنا	دراسة د. هزار
الغلوكوز* (ملغ/د.ل)	20>	(%26)12	%14
	45-20	(%37) 17	%62
	45<	(%37)17	%24
الآحين(ملغ/د.ل)	ط	(%8)4	%6
	80-45	(%23)11	**
	80<	(%69)33	

عند البزل الأول،وسجلت نتائج مشابهة في كافة الدراسات.

* لم تسجل نتيجة الغلوكوز في حالتان.

** أخذت بقيم مختلفة فتعذرت المقارنة

الجدول(9):نتائج الفحص الكيماوي للسائل الدماغي الشوكي.

أما فيما يتعلق بالفحص الكيماوي للسائل الدماغي الشوكي فقد وجد أن الغلوكوز كان طبيعيا في 37% من مرضى الدراسة،مقارنة ب24% في دراسة د. هزار و17% في دراسة تركيا،وكان الغلوكوز أقل من 20 ملغ/د.ل في 26% من مرضى الدراسة،لكنها كانت أقل من 10 ملغ/د.ل في 5 حالات فقط بنسبة 11% من الحالات (12% في دراسة تركيا)،كما كان الآحين > 80 ملغ/د.ل في 31% من الحالات ومنها 8% كان طبيعيا(<45 ملغ/د.ل) وقد سجلت نتائج متقاربة في دراسة د. هزار.

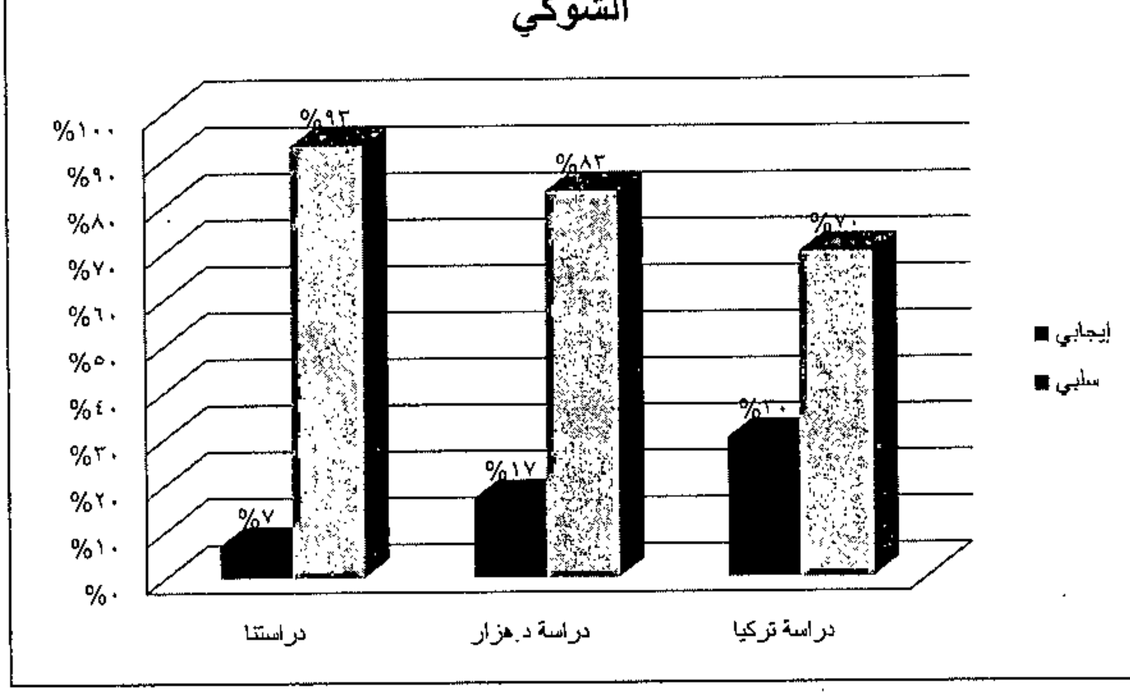
التحري والزرع:

أجري الفحص المباشر للسائل الدماغي الشوكي بعد التلوين بتسيل نلسون في 9 حالات فقط وكان سلبيا فيها،وقد أجري في 23 حالة في دراسة د.هزار وكان إيجابيا في حالة واحدة فقط بنسبة 4.5%،بينما كان إيجابيا في 13% من مرضى الدراسة في تركيا.

أما الزرع الجرثومي على وسط لوفنشتاين جونسون فقد أجري في 30 حالة وكان إيجابيا في حالتين فقط بنسبة 7%،بينما سجلت نتائج إيجابية في 17% من المرضى في دراسة د.هزار ،و30% من المرضى في دراسة تركيا.

وفي الحالتين اللتين كان الزرع إيجابيا فيهما ،أجري PCR للعصية الدرنية في أحدهما فقط وكان سلبيا،ولم يجر تحسس للعصية الدرنية في أي من الحالتين.

ويظهر المخطط التالي نتائج الزرع الجرثومي للسائل الدماغي الشوكي على وسط لوفنشتاين جونسون في الدراسات الثلاثة:



المخطط(١١)نتائج الزرع الجرثومي للسائل الدماغي الشوكي

كما أجري تحري مباشر لعصية كوخ في القشع أو مفرزات المعدة في 30 مريضا وكان سلبيا في كافة الحالات، وأجري زرع لهذه المفرزات في 16 حالة وكان إيجابيا في حالة واحدة فقط،وسلبيا في بقية الحالات وفي الحالة التي كان فيها زرع المفرزات القصبية إيجابيا كانت زرع الغسالة القصبية سلبياً ،وكان زرع السائل الدماغي الشوكي إيجابيا.

إجراء الPCR للعصية الدرنية على السائل الدماغي الشوكي:

تم إجراء PCR للعصية الدرنية على السائل الدماغي الشوكي في 9 حالات فقط(ومنها حالتان أجري خارج المستشفى)وكان إيجابيا في 3 حالات منها بنسبة 33.3%،وقد تفاوتت النتائج بشكل ملحوظ بين الدراسات المختلفة ،ويظهر الجدول التالي بعض نتائج هذه الدراسات:

الدراسة	عدد المرضى الذين أجري لهم pcr	إيجابية PCR
دراستنا في مستشفى الأطفال	9	%33.3
دراسة Nguyen في فيتنام(21)	104	%32
دراسة الهند(Joy Sarojini Michael وزملاؤه)(15)	34	%71
دراسة Seth وزملاؤه(35)	40	%85

الجدول(10):نتائج الPCR للعصية الدرنية في السائل الدماغي الشوكي في عدة دراسات ومنها دراستنا.

وفي الحالات التي كان فيها الPCR إيجابيا أجري زرع السائل الدماغي الشوكي على أوساط درنية في حالة واحدة منها فقط وكان سلبيا،وفي الحالتين الباقيتين لم يجر زرع للسائل الدماغي الشوكي على أوساط درنية (توفي المريضان قبل صدور نتائج PCR).

الدراسة المخبرية الأخرى:

أجري تعداد عام وصيغة وخضاب وشوارد الدم لكافة المرضى،كما أجري سرعة تثفل وCRP لمعظم المرضى،وكانت النتائج كما يلي:

عدد الكريات البيض/مل	12>ألف	31 (65%)
	5-12ألف	14 (30%)
	5> آلاف	3 (5%)
صيغة الكريات البيض*	سيطرة العدلات	39 (81%)
	سيطرة اللمفاويات	9(19%)
الخضاب غ/د.ل	11>	11 (23%)
	9-11	28 (58%)
	9>	9 (19%)

* أخذ العمر بعين الاعتبار .

الجدول(11):تعداد وصيغة الكريات البيض وخضاب الدم لدى مرضى الدراسة.

يلاحظ أن معظم المرضى (65%)لديهم ارتفاع بعدد الكريات البيض >12 ألف،وقلة منهم (5%)لديه عدد الكريات البيض <5 آلاف،كما أن غالبية المرضى لديهم سيطرة عدلات على الصيغة الدموية،ووجد أيضا أن 77%من المرضى لديهم درجة من فقر الدم (خضاب الدم <11غ/د.ل) و 19% لديهم الخضاب أقل من9 ، ومعظم حالات فقر الدم هذه هي من النمط صغير أو سوي الكريات مع درجات

مختلفة من نقص الصباغ ،ويعزى فقر الدم في معظم هذه الحالات إلى المرض المزمن نفسه أو إلى سوء التغذية وعوز الحديد المرافق.

أجريت سرعة التثفل ل34 مريضا وكانت >25 في 21 حالة بنسبة 63% وأكثر من 80 في 7 حالات (21%)،أما CRP فقد أجري في 38 حالة وكان >5 في 87% من الحالات،و>50 في 13% من الحالات، كما هو مبين في الجدول التالي:

ESR بالساعة الأولى	25>	%37
	80-25	%42
	80<	%21
CRP ملغ/ل	5>	%13
	50-5	%74
	50<	%13

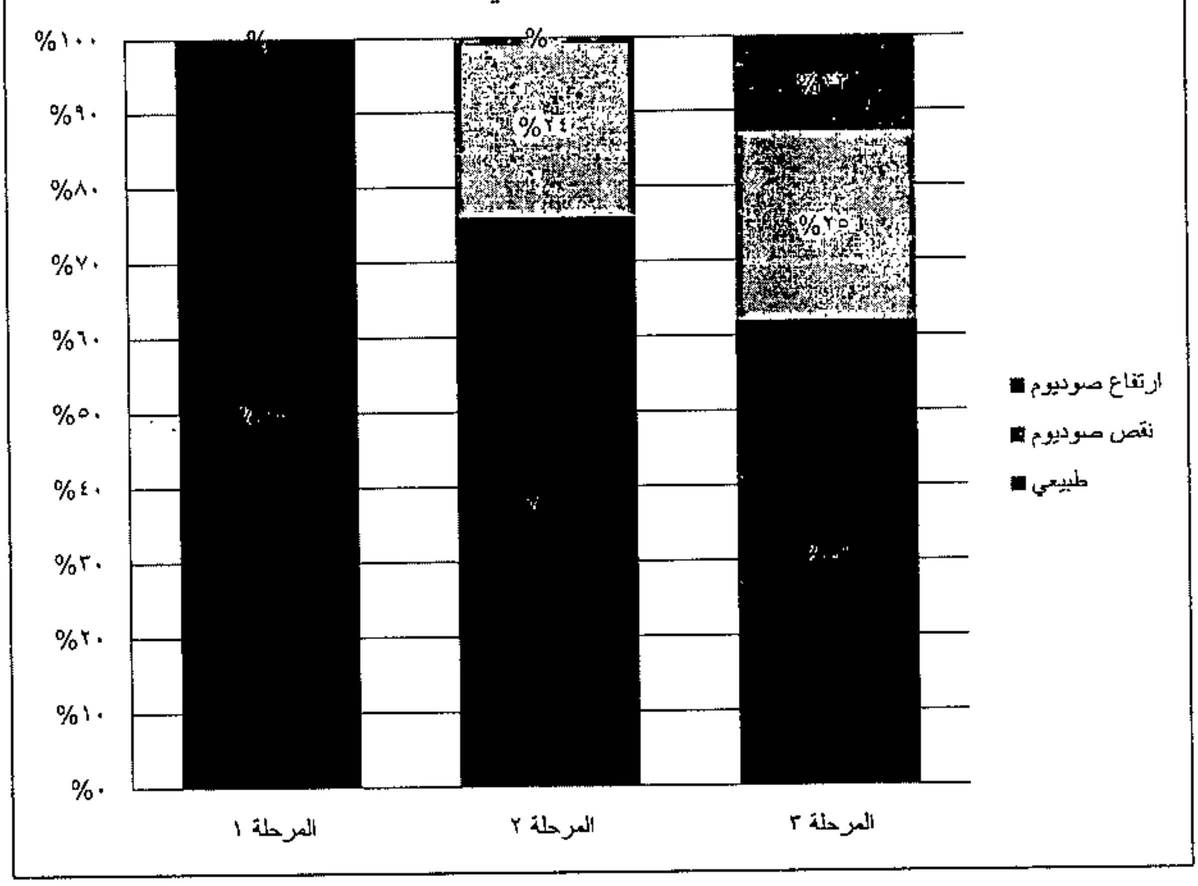
الجدول (12):نتائج سرعة التثفل والبروتين الارتكاسي C لدى مرضى الدراسة.

لقد تم إجراء شوارد المصل ومراقبتها حسب الضرورة عند كافة المرضى وكانت النتائج كما هو مبين في الجدول التالي:

Na (مك/ل) / المرحله	150-130	130>	150<	المجموع
1	7	0	0	7
2	19	6	0	25
3	10	4	2	16
المجموع	36	10	2	48

الجدول (13): اضطرابات الصوديوم لدى مرضى التهاب السحايا الدرني .

لوحظ وجود اضطراب هام بالصوديوم (خارج المجال 130-150) في 12 حالة بنسبة 25% وكان هذا الاضطراب على شكل نقص صوديوم في 10 حالات بنسبة 21% من مجمل الحالات ولم تلاحظ أي منها لدى مرضى المرحلة الأولى،ولدى دراسة سبب نقص الصوديوم تبين أنه SIADH في 5 حالات(50%) وضياع ملح دماغي في الحالات المتبقية بنفس النسبة، أما ارتفاع الصوديوم فقد لوحظ في حالتين فقط كلاهما بالمرحلة الثالثة بنسبة 4% من الحالات الإجمالية، وفي إحدى هاتين الحالتين كان ارتفاع الصوديوم ناجما عن البيلة التفهة العصبية أما الحالة الأخرى فترافقت مع كثافة وكمية بول طبيعية ، ويبين المخطط التالي النتائج المخبرية للصوديوم ونسب حدوث كلا منها حسب المرحلة:



الدراسة الشعاعية:

1-صورة الصدر الشعاعية البسيطة:

أجريت صورة الصدر الشعاعية البسيطة في 44 حالة ولم تجرَ في 4 حالات وكانت طبيعية في 27 حالة بنسبة 61 % ،بينما كانت مرضية في 17 حالة توزعت حسب الجدول التالي :

الدراسة	طبيعية	دخن	ارتشاحات بارانشيمية	ضخامة عقدية	تكلسات	انصباب جنب
دراستنا	27(61%)	7(16%)	8(18%)	2(4.5%)	1(2.3%)	1(2.3%)
دراسة د.هزار	46%	14%	45%	12%	5%	0
دراسة تركيا	13%	20%	33%	34%		1%

الجدول(14):نتائج صورة الصدر الشعاعية لدى مرضى التهاب السحايا الدرني.

ويلاحظ انخفاض نسبة الموجودات المرضية بصورة الصدر بشكل ملحوظ في دراستنا مقارنة بالدراسات الأخرى(خاصة في كشف ضخامة العقد اللمفية) ويعزى ذلك إلى عدم إجراء صور صدر شعاعية جانبية والاكتفاء بصورة الصدر الأمامية الخلفية في معظم الأحيان.

وقد تم كشف 7 حالات من التدرن الدخني من خلال صورة الصدر، ولدى دراسة هذه الحالات تبين أن اللقاح أعطي في حالتين فقط منها بنسبة(33%) ،إلا أنه في أربع حالات وبنسبة 57% تم كشف التهاب السحايا الدرني فيها في المرحلة الأولى أي أن ترافق التدرن الدخني مع التهاب السحايا الدرني قد ساعد في الكشف الباكر عنه بينما وجدت د.هزار في دراستها أن 17% من مرضى التدرن الدخني كانوا في المرحلة الأولى عند التشخيص وهي نسبة تقارب نسبة المرحلة الأولى في دراستها.

إن إجراء صورة صدر للوالدين إجراء واجب لتحري التدرن لديهما وكشف مصدر عدوى الطفل ،إلا أنه في معظم حالات الدراسة لم تتوفر صور الصدر للوالدين إما بسبب عدم إجرائها أو أنها أجريت خارجيا في مركز مكافحة التدرن ،وقد أجريت cxr للأبوين معا في 6 حالات وكانت طبيعية فيها، وللأب فقط في حالة واحدة وكانت تتماشى مع تدرن، وللأم فقط في 4 حالات في إحداها كهف درني (وكانت إيجابية القشع).

2- التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي للدماغ:

أجري التصوير الطبقي المحوري و/أو الرنين المغناطيسي للدماغ في معظم الحالات باستثناء حالتين فقط (كانتا في المرحلة الأولى)،وقد لوحظ وجود درجة من الاستسقاء الدماغي في 34 مريضا بنسبة 74% وقد لوحظت نتائج مقاربة في دراسة د.هزار(70%)والدراسة المجراة في تركيا(80%)،ويبين الجدول التالي موجودات التصوير الشعاعي للدماغ (بعضها قد يتشارك معا)مصنفة حسب المرحلة السريرية للمرض:

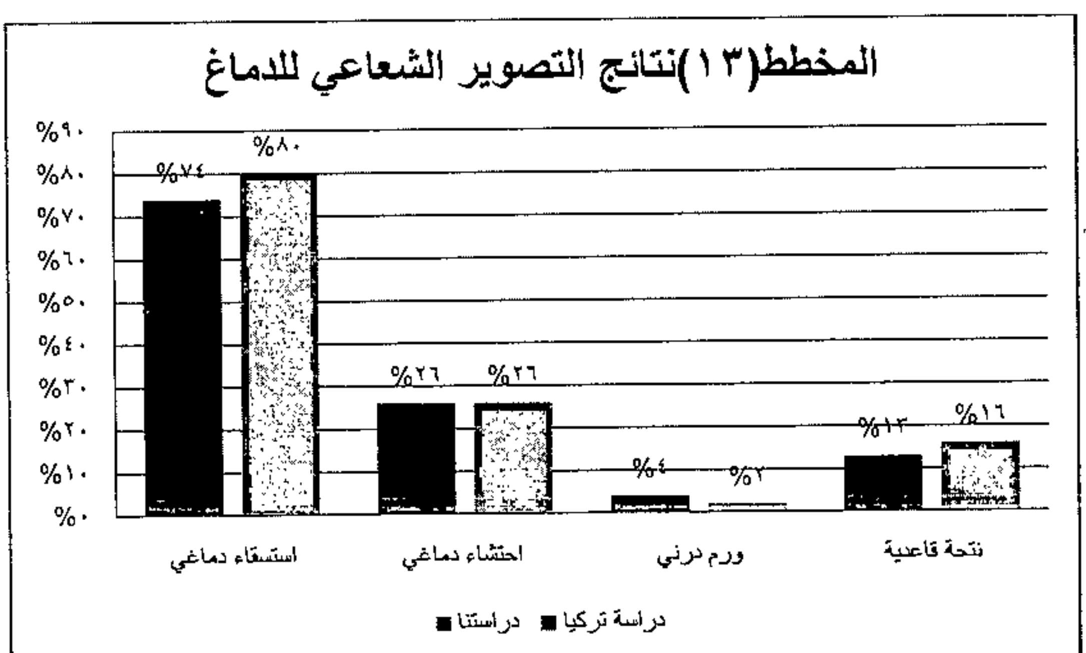
CT أو MRI / المرحلة	طبيعي	استسقاء بطينات	شك ورم درني	شك احتشاء	نتحة قاعدية	تكلسات	وذمة دماغية فقط	لم يجر
1	(%40)2	(%60)3				1		2
2	(%4)1	(%64)16	(%8)2	(%12)3	(%8)2	(%8)2	%8)2 (	
3		(%100)15		(%56)9	(%25)4	(%12.5)2		
المجموع	3	34	2	12	6	5	2	2

الجدول(15):نتائج التصوير الطبقي المحوري للدماغ لدى مرضى التهاب السحايا الدرني.

يمكن ملاحظة ما يلي من الجدول السابق:

1) وجد استسقاء دماغ خفيف لدى مريضين في المرحلة الأولى وقد تخرج كلا المريضين بحالة عامة جيدة بدون أي عقابيل،وقد تعذرت متابعة هذين المريضين لاحقا،كما وجد استسقاء دماغي معتدل مع تكلسات في النوى القاعدية لدى مريض ثالث،وكان لدى هذا المريض تدرن متعدد(إصابات رئوية،عصبية،عقد لمفية،عظام)وتخرج هذا المريض أيضا بحالة عامة جيدة بدون عقابيل عصبية.
2) 16 مريضا في المرحلة الثانية وبنسبة 64% كان لديهم استسقاء دماغي.
3) كافة مرضى المرحلة الثالثة تقريبا كان لديهم درجة من الاستسقاء الدماغي.
4) يوجد شك بإصابة وعائية (شك احتشاء دماغي) في 12 مريضا بنسبة 26% وهي نسبة تماثل تلك المجراة في تركيا،لكن معظمها كان في المرحلة الثالثة(9 مرضى بنسبة 56%).
5) وجدت نتحة التهابية حول جذع الدماغ في 6 مرضى بنسبة 13% بينما وجدت في 16% من مرضى الدراسة في تركيا،وبسبب قلة عدد المرضى اللذين أجري لهم MRI للدماغ (5 مرضى فقط) لم أتمكن من تقييم أفضلية الرنين المغناطيسي على الطبقي المحوري في كشف التهاب السحايا القاعدية.
6) وجد ما يدل على ورم درني(tuberculomas) في حالتين بنسبة 4.3% بينما وجد في 2% من المرضى في دراسة تركيا.

ويبين المخطط التالي نتائج الدراسة الشعاعية في دراستنا ومقارنتها بدراسة تركيا:



موجودات قعر العين:

تم إجراء فحص لقعر العين في 31 مريضاً ، ووجد تبدلات مرضية (معظمها وذمة بحليمة العصب البصري أو تغيم حوافها أو ضمورها بشكل أقل) في 10 حالات بنسبة 32%، ولم تلاحظ الدرنات المشيمية في أي منها (برغم أنه أجري لدى معظم المرضى اللذين لديهم تدرن دخني) ،بينما وجدت د.هزار في دراستها تبدلات مرضية في 40% من حالات الدراسة ، ولوحظت الدرنات المشيمية في حالة واحدة فقط ،لقد ذكرت الدرنات المشيمية كثيرا في الدراسات القديمة وذكرت نسب ترافق مع التهاب السحايا الدرني وصلت إلى أكثر من ربع الحالات ،إلا أن الدراسات الحديثة تقلل كثيرا من هذه النسب ،ولم تلاحظ مطلقا في العديد من الدراسات إلا في بعض الحالات النادرة بالترافق مع التدرن الدخني .

المعالجة:

أعطيت معالجة درنية رباعية تتألف من الإيزونيازيد والريفامبين والبيرازيناميد والستربتومايسين لمعظم المرضى وفق البروتوكول التالي:

الإيزونيازيد والريفامبين والبيرازيناميد والستربتومايسين لمدة شهرين، ثم الإيزونيازيد والريفامبين لمدة 10 أشهر لاستكمال سنة معالجة (في بعض الأحيان أعطيت المعالجة لمدة 9 أشهر فقط)،واستخدم الريفامبين بجرعة 15 ملغ/كغ والإيزونيازيد بجرعة 10ملغ/كغ في معظم الأحيان،وقد توفي 3 مرضى قبل بدء المعالجة الدرنية،ولم يعط الستربتومايسين لمريضين أحدهما كان لديه قصور كلوي مزمن حيث استبدل بالإتامبتول والآخر أعطي معالجة ثلاثية فقط،كما أعطي البردنزولون بجرعة 1-2 ملغ/كغ يومياً لمدة 2-4 أسابيع مع تخفيض تدريجي ثم إيقاف خلال أسبوعين آخرين،وقد تم البدء بالمعالجة خارجيا لدى أربعة مرضى ببروتوكولات مشابهة.

ولم تذكر أي أعراض جانبية سريرية هامة لهذه الأدوية خلال فترة الإقامة بالمستشفى أو لدى المرضى الذين أمكن متابعتهم لاحقا، وقد تمت متابعة 28 مريضا في المستشفى لعدة أشهر ومراقبة خمائر الكبد لهم (أجري GPT فقط في معظم الأحيان) لمعرفة درجة تأثرها بهذه المعالجة،وكانت النتائج كما يلي:

GPT	طبيعية	ارتفـــــاع خفيف(<100)	ارتفـاع معتـدل 100-200	ارتفاع أكثر شدة >200	لا توجـــــد متابعة*
عدد المرضى	15(53%)	6(21%)	3(10%)	4(14%)	20

*توفي الأطفال أو لم يراجعوا المستشفى واستثني هؤلاء من النسبة المئوية.

الجدول(16):النتائج المخبرية لGPT بعد إعطاء المعالجة الدرنية.

يلاحظ حدوث ارتفاع بخمائر الكبد لدى 13 مريضا بنسبة 46% ،وهي نسبة أعلى قليلا من تلك الملاحظة في دراسة د.هزار(38%) حيث استخدمت معالجة ثلاثية في معظم الحالات (استثني البيرازيناميد من المعالجة) وهذا الأخير قد يلعب دورا في زيادة نسب حدوث ارتفاع خمائر الكبد ،إلا أن هذا الارتفاع كان خفيفا في غالبية الحالات،ولم يتطلب إيقاف المعالجة في أي منها، كم أنه حدث خلال الفترة الأولى من المعالجة في أغلبها.

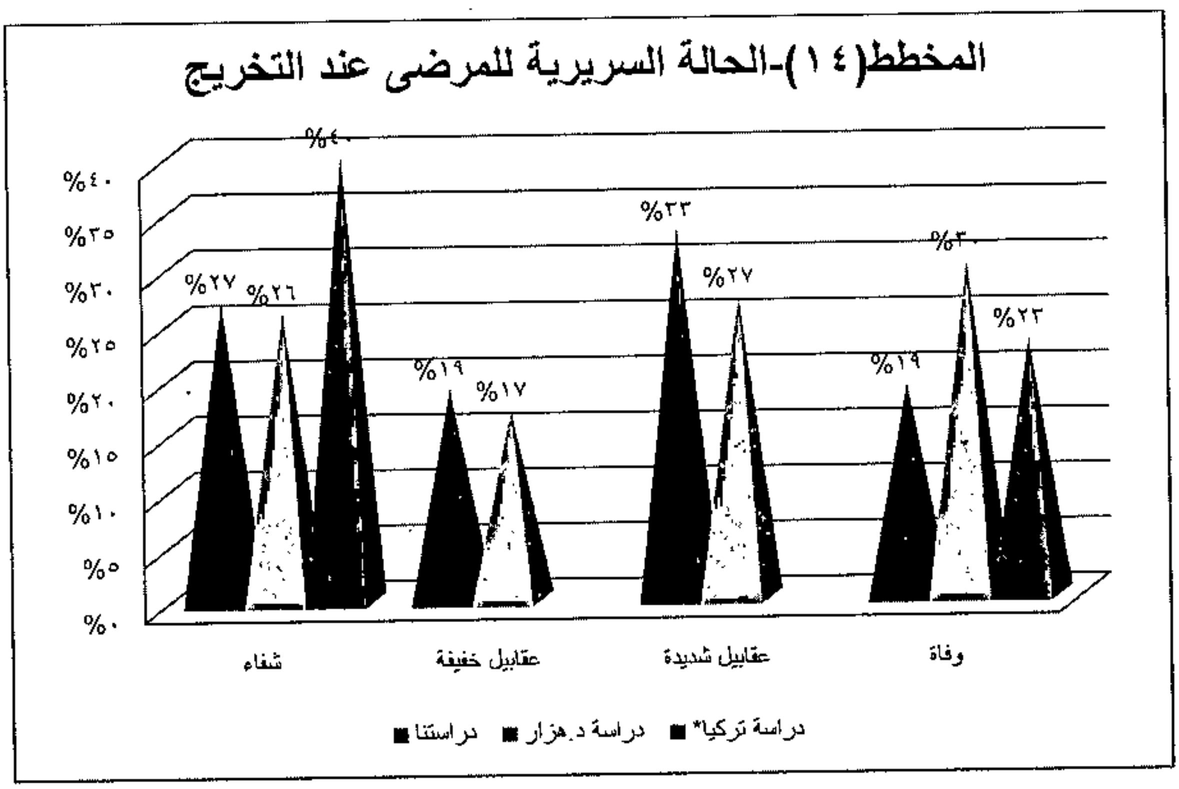
لقد لوحظ ارتفاع شديد (> 1000) في حالتين ووصل حتى 1200 في إحداها حيث تم تخفيض الإيزونيازيد إلى 5 ملغ/كغ فتحسن الGPT وعاد للطبيعي،وفي الحالة الأخرى كان GPT عند القبول 1011وكان الطفل موضوعا على معالجة درنية خارجيا،وتم إجراء العامل الاسترالي وأضداد الحمة C وكانت سلبية،فوضع الطفل على معالجة درنية رباعية وأعطي كل من الريفامبين والايزونيازيد بجرعة 10 ملغ/كغ مع تحسن GPT إلى 90 بعد أسبوعين،وفي حالة أخرى كان GPT 450 بعد بدء المعالجة فتم (بعد نفي الأسباب الأخرى)تخفيض جرعات الريفامبين والايزونيازيد تدريجيا دون تحسن الخمائر الكبدية حتى الوصول إلى جرعة 7 ملغ/كغ لكل من الإيزونيازيد والريفامبين حيث لوحظ تراجع ارتفاع الخمائر حتى القيم الطبيعية ثم أعيدت الجرعة إلى 10 ملغ/كغ دون عودة ارتفاع الخمائر في المتابعة اللاحقة ،وفي إحدى الحالات اعتبر ارتفاع خمائر الكبد(حتى 500) بسبب التدرن الدخني حيث حدث تحسن ملحوظ بعد المعالجة الدرنية بالجرعات الاعتيادية،وفي هذه الحالات الشديدة لم تلاحظ تظاهرات سريرية للإصابة الكبدية وكانت وظائف الكبد الأخرى طبيعية.

الإنذار والعقابيل عند التخرج:

توفي 9 أطفال أثناء فترة الإقامة بالمستشفى ،ثلاثة منهم قبل بدء المعالجة الدرنية،والآخرين حدث لديهم تدهور سريري ثم الوفاة رغم المعالجة،وكان جميع هؤلاء المرضى في المرحلة الثالثة عند التشخيص ماعدا مريض واحد فقط،ويبين الجدول والمخطط التاليين الحالة السريرية للمرضى عند التخرج ومقارنتها بالدراسات الأخرى:

النتيجة	شفاء تام	عقابيل خفيفة	عقابيل شديدة	وفاة
عدد المرضى	13	10	16	9
نسبة المرضى	%27	%21	%33	%19

الجدول (17):الحالة السريرية للمرضى عند التخريج.



*لم تصنف العقابيل في دراسة تركيا وشكلت 37% من المرضى.

يلاحظ تناقص نسبة وفيات مرضى التهاب السحايا الدرني في مستشفى الأطفال،خلال العقدين الأخيرين من 30% في دراسة د.هزار إلى 19% في دراستنا ،ويعزى ذلك بشكل أساسي إلى التحسن في كشف مرضى المرحلة الثالثة لصالح المرحلة الثانية،في حين بقيت نسب الشفاء التام متقاربة تقريبا في كلا الدراستين،إلا أنها أقل من تلك المشاهدة في دراسة تركيا بشكل ملحوظ حيث لوحظ في الدراسة الأخيرة نسب شفاء أعلى في المراحل المتقدمة (58%في المرحلة الثانية مقابل 28% في دراستنا ،و8% في المرحلة الثالثة بينما لم تسجل أي حالات شفاء لمرضى في المرحلة الثالثة في دراستنا).

دراسة العوامل الإنذارية:

يتعلق الإنذار النهائي لالتهاب السحايا الدرني بعدة عوامل ،إلا أن أهم هذه العوامل على الإطلاق هو المرحلة السريرية للمرض عند وضع التشخيص وبدء المعالجة الدرنية ، ويبين الجدول التالي إنذار المرض عند التخرج حسب المراحل المختلفة :

المرحلة / النتيجة	1	2	3	المجموع
شفاء تام	6 (86%)	7(28%)	0	13(27%)
عقابيل خفيفة	1(14%)	9(36%)	0	10 (21%)
عقابيل شديدة	0	8(32%)	8(50%)	16(33%)
وفاة	0	1(4%)	8(50%)	9(19%)
المجموع	7	25	16	48

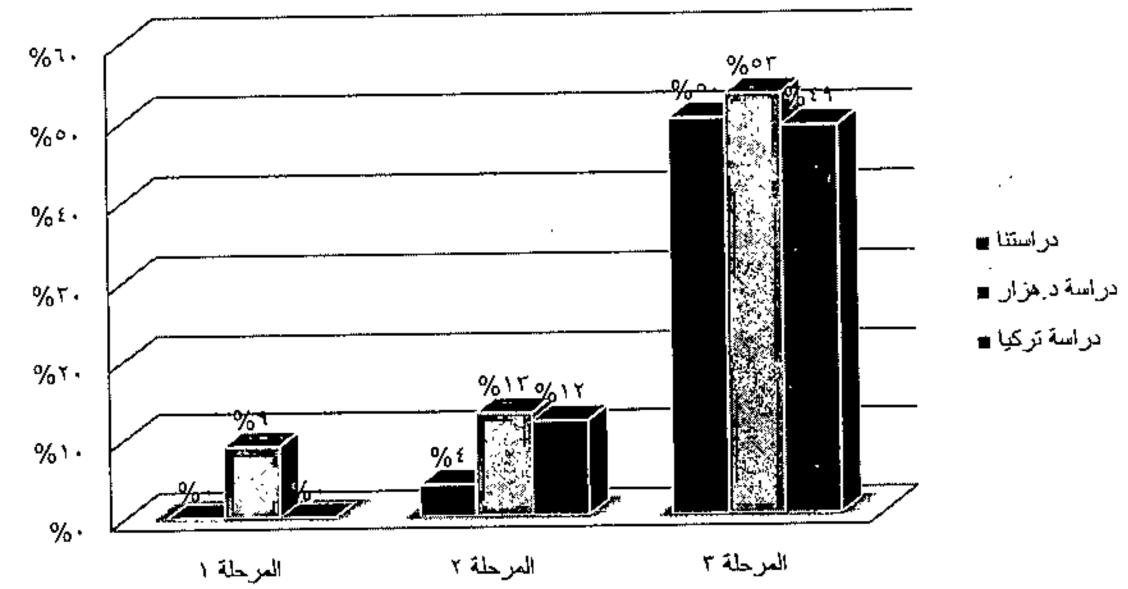
الجدول(18):إنذار التهاب السحايا الدرني حسب المرحلة السريرية.

كان إنذار المرحلة الثالثة سيء دوما حيث توفي نصف المرضى ،أما النصف الآخر فتطور لديه عقابيل شديدة ،وفي الوقت الذي كانت فيه الوفيات قليلة في المرحلة الثانية فإن 28% فقط شفوا بشكل كامل وتطور لدى المرضى الباقين عقابيل

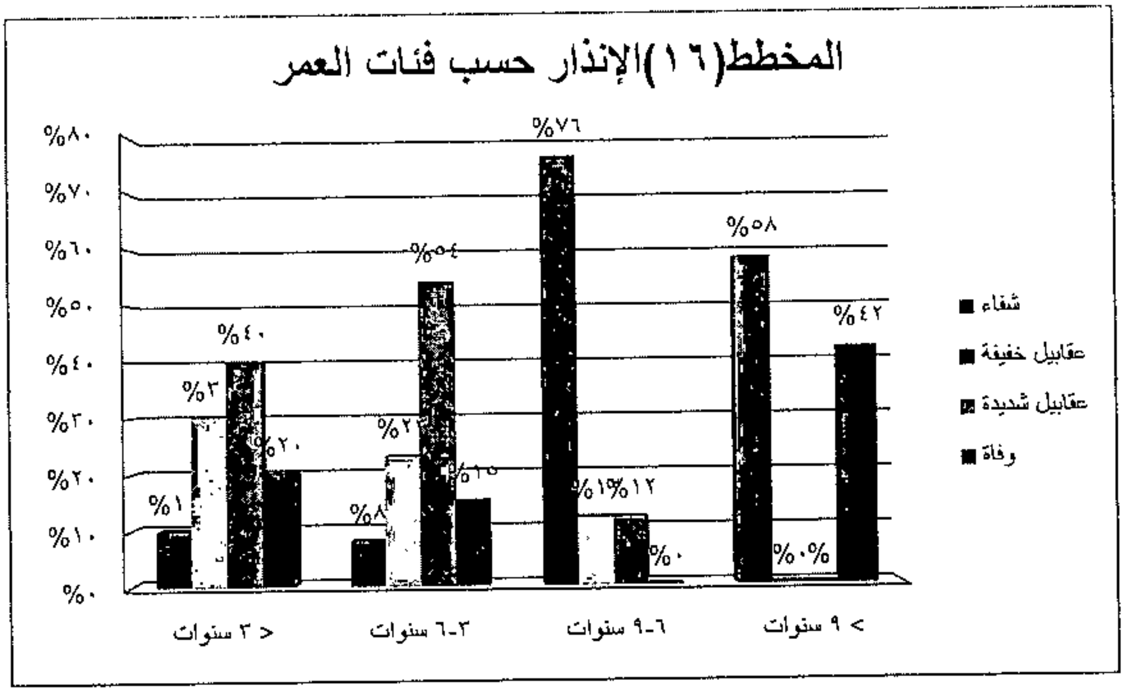
عصبية متعددة تراوحت بين الخفيفة والشديدة،أما نتائج المرحلة الأولى فكانت ممتازة حيث شفي كافة المرضى بدون عقابيل.

إن معظم حالات الوفيات(89%) كانت بالمرحلة الثالثة ،وهذا يشير إلى ارتباط الإنذار في التهاب السحايا الدرني بشكل مباشر بالمرحلة السريرية للمرض ويبين المخطط التالي مقارنة نسب الوفيات في كل مرحلة حسب الدراسات المختلفة:

المخطط(١٥)وفيات التهاب السحايا الدرني حسب المرحلة



يزداد معدل الوفيات والعقابيل الناجمة عن التهاب السحايا الدرني لدى الرضع وصغار الأطفال، حيث يتأخر التشخيص لدى هؤلاء الأطفال ،وغالبا ما يكونوا بمرحلة متقدمة عند بدء المعالجة،أما عند كشف المرض وبدء معالجته بمرحلة باكرة (كالحالات التي ترافقت مع تدرن دخني)فالإنذار يكون مشابها لباقي فئات العمر ،ويبين المخطط التالي الإنذار عند التخرج حسب فئات العمر:



المخطط(١٦)الإنذار حسب فئات العمر

إن وجود استسقاء دماغي يترافق بشكل عام مع إنذار أسوأ للمرض ،وإن 69% من المرضى الذين لديهم استسقاء دماغي توفوا أو حدثت لديهم عقابيل شديدة (مقابل 52 %من مجمل المرضى)،كما أن ثلث هؤلاء المرضى(الذين بقوا أحياءً) قد احتاجوا إلى تركيب شنت دماغي برتواني خلال فترة الإقامة بالمستشفى ،إلا أن وجود الاستسقاء الدماغي لا يترافق دوما مع إنذار سيء فقد لوحظت عدة حالات من الشفاء التام رغم وجود درجة خفيفة من الاستسقاء الدماغي .

المتابعة اللاحقة للمرضى:

تراوحت فترة الإقامة بالمستشفى بين عدة أيام وحتى 2.5 شهر ،وإن 50% من المرضى مكثوا في المستشفى لمدة أسبوعين أو أكثر،و10% منهم لمدة شهر أو أكثر.

توفي 9 من المرضى كما ذكر سابقا ،وتخرج 39 مريضا منهم 11 مريضا تخرجوا على مسؤولية الأهل ولم يراجعوا لاحقا ومعظمهم كان بحالة سيئة عند التخريج،أما ما تبقى من المرضى فالقليل منهم استمر بمراجعة المستشفى لأكثر من ثلاثة أشهر،ومعظمهم راجع المستشفى لمرة أو مرتين فقط ، لكن لوحظ عدم وجود تحسن في المرضى الذين لديهم عقابيل شديدة إلا فيما ندر،وقد توفيت إحدى الحالات بعد شهرين من التخرج،كما تعذر كشف إصابات عصبية جديدة (خاصة من الناحية

السمعية والبصرية)بسبب عدم مراجعة المرضى وعدم التزامهم،لكن ذكر تطور نقص سمع حسي عصبي ثنائي الجانب لدى أحد الأطفال ،وإن حدوث ضعف مرافق في القدرة البصرية لدى نفس الطفل يرجح أن سبب نقص السمع هو التهاب السحايا نفسه وليس المعالجة بالستربتومايسين.

ولم تراجع أي من الحالات التي عولجت المستشفى لاحقا بسبب النكس باستثناء حالة واحدة راجعت بتدهور في الوضع السريري حيث تبين أنه تم إيقاف إعطاء الأدوية الدرنية بعد أقل من شهر على البدء بها،كما أن هناك أحد الأطفال استمر بالمراجعة لمدة أربعة أشهر بسبب استمرار الموجودات المرضية ببزل السائل الدماغي الشوكي،رغم التحسن السريري الجيد وعدم وجود أي عقابيل،حيث تم رفع جرعة الريفامبين إلى 20 ملغ/كغ،ولم يراجع بعد ذلك.

المناقشة:

لا يزال التدرن أحد الأسباب الهامة للمراضة والوفيات في العالم،خاصة في البلدان النامية ،ومنها بلدنا،ويعتبر التهاب السحايا الدرني أكثر أشكال التدرن خطورة ،وأهم سبب لوفيات التدرن عند الأطفال.

لقد انخفضت نسب قبول المصابين بالتهاب السحايا الدرني في مستشفى الأطفال من 23.5 حالة سنويا في ثمانينات القرن الماضي إلى 5.5 حالة سنويا مع بداية الألفية الثالثة (المخطط1)، ويمكن اعتبار ذلك مؤشرا هاما على انخفاض معدل حدوث التهاب السحايا الدرني في القطر العربي السوري خلال العقدين الماضيين (باعتبار أن معظم حالات التهاب السحايا الدرني يتم تحويلها إلى مستشفى الأطفال)، ويعزى تراجع حدوث التهاب السحايا الدرني إلى تحسن نسب التلقيح بـBCG (من 36% عام 1981 إلى ما يقارب 100% عام 1998 حسب الإحصائيات الرسمية لوزارة الصحة السورية)،بالإضافة إلى التحسن في معدل كشف الإصابات الجديدة لدى البالغين المصابين بالتدرن الرئوي إيجابي القشع منذ أن أعلنت منظمة الصحة العالمية التدرن كوباء عالمي في عام 1993، فقد تحسن معدل كشف الحالات في القطر من 10%عام 1997 إلى 62% عام 2006،كما تحسن معدل كشف الحالات إيجابية القشع من8.3 % إلى 48% خلال نفس الفترة(40).

وعلى الرغم من هذا التحسن ،لا يزال التهاب السحايا الدرني يشاهد بأعداد لابأس بها مع ما ينجم عن ذلك من مراضة ووفيات يمكن تجنبها أو على الأقل التخفيف من حدوثها،ونشير هنا إلى نسب التلقيح المنخفضة لدى مرضى دراستنا (أكثر من

نصف المرضى غير ملقحين)وهذا يدل على أهمية اللقاح في الوقاية من حدوث التهاب السحايا الدرني من جهة،لكنه من جهة أخرى يعكس تقصير كل من الأهالي ووزارة الصحة في تلقيح هؤلاء الأطفال (حيث أعلنت وزارة الصحة أن معدلات التلقيح تقرب من 100% منذ عام 1998 !).

قد يحدث التهاب السحايا الدرني بأي عمر،إلا أنه نادرا ما يحدث في الأشهر الثلاثة الأولى من العمر،بينما تزداد نسب حدوثه في السنوات الأولى من العمر (حوالي 42% من مرضى الدراسة في السنوات الثلاثة الأولى من العمر)،وتشكل هذه الفئة العمرية تحديا كبيرا لأطباء الأطفال، إذ تتأخر الأعراض النوعية ويصعب التشخيص وبالنتيجة يسوء الإنذار فتكثر الوفيات وتزداد العقابيل بين الناجين.

لقد تم كشف مصدر للتدرن بالجوار في 62% من حالات دراستنا،ومع أن هذه النسبة تعتبر مقبولة مقارنة بالدراسات الأخرى،إلا أنه يجب العمل على تحسينها لكشف أي مصدر محتمل للعدوى ويتم ذلك بالتنسيق بين المستشفى والأسرة ومراكز مكافحة التدرن في القطر لإجراء مسح شامل لكافة أفراد الأسرة وكشف الإصابات الجديدة ومعالجتها باكرا،كما أن جل المصابين بالتهاب السحايا الدرني هم من المناطق الشرقية والشمالية الشرقية وبعض المناطق المزدحمة في ريف دمشق،وهي مناطق معروفة بتدني المستوى الثقافي والاجتماعي والاقتصادي فيها، لذلك يجب العمل على تحسين الوعي العام في هذه المناطق خاصة فيما يتعلق بالأمراض المزمنة المنتشرة فيها ،وهذا يتطلب متابعة مستمرة ولصيقة من وزارة الصحة ومستوى عالٍ من التنسيق بينها وبين مديريات الصحة ومراكز مكافحة التدرن في تلك المناطق.

إن مرحلة المرض عند التشخيص هي المحدد الإنذاري الأهم في التهاب السحايا الدرني،ويلاحظ في كافة الدراسات أن التشخيص وضع في مراحل متقدمة لدى معظم المرضى(85%من المرضى في دراستنا في المرحلة الثانية أو الثالثة) ،كما يلاحظ تراجع خفيف (12%)في نسب المرضى في المرحلة الثالثة لصالح المرحلة الثانية في مشفانا خلال عقدين من الزمن بينما لم يلاحظ أي تحسن في كشف المرض في المرحلة الأولى.

يختلف السير السريري لالتهاب السحايا الدرني عن السير المعتاد في التهابات السحايا القيحية ،فهو مرض مخاتل يبدأ بأعراض مبهمة وحمى منخفضة الدرجة، وتدل الأعراض والعلامات العصبية مثل الاختلاجات وتدني درجة الوعي والشلول القحفية أو الشقية على تقدم مرحلة المرض وتجاوز المرحلة الأولى ،ولوحظ في هذه الدراسة تدني درجة الوعي لدى 30 مريضا (63%)عند القبول ،كما تعتبر إصابة

الأعصاب القحفية شائعة نسبيا في التهاب السحايا الدرني (مقارنة بالتهابات السحايا الأخرى) وقد ذكر سبب ذلك سابقا ،وقد وجد أن أشيع الأعصاب القحفية المصابة عند القبول كانت الأعصاب المحركة للعين (5 مرضى بنسبة 10.5%)،يليها العصب الوجهي(مريضان بنسبة 4.1%)، أما إصابة الأعصاب القحفية الأخرى (العصب البصري والسمعي وغيرها)فتعذر تقييمها بسبب سوء الحالة العامة لهؤلاء الأطفال ،وقد ذكر حدوث ضعف سمع وضعف في القدرة البصرية لأحد الأطفال لاحقا بعد التخرج من المستشفى .

تعتبر العلامات السحائية (وأهمها صلابة النقرة) أحد العلامات الأساسية لالتهاب السحايا بشكل عام،إلا أنها لوحظت في نصف مرضى الدراسة فقط عند القبول، و59% من المرضى اللذين تمت دراستهم في تركيا ،مما يجعلها علامة قليلة الحساسية عموما،ويجب أخذ ذلك بعين الاعتبار عند الشك بالتهاب السحايا الدرني.

وعلى الرغم من التقدم الكبير في التقنيات الطبية التشخيصية في العقود الأخيرة،لايزال التشخيص الباكر لالتهاب السحايا الدرني يشكل معضلة تشخيصية،إلا أن هذا التشخيص الباكر هو ضرورة حتمية للحصول على نتائج أفضل،وحتى اليوم لا تزال الشبهة السريرية وموجودات السائل الدماغي الشوكي هي حجر الزاوية في التشخيص الباكر لهذا الداء الوبيل، وقد تساعد النقاط التالية في التوجه للتشخيص أيضاً:

- قصة تدرن بالعائلة خاصة إذا كان الطفل من منطقة موبوءة(وهذا يتطلب استجوابا جيدا عن الإصابات السابقة أو الحالية والاستفسار عن قصة سعال مزمن وإجراء صورة صدر وتفاعل سلين للأهل).
- صورة صدر للطفل توحي بإصابة درنية حالية أو سابقة.
- تفاعل سلين إيجابي للطفل.
- إصابة أعصاب قحفية أو حدوث شلول باكرة بالمقارنة مع التهابات السحايا والدماغ الأخرى.
- وجود استسقاء دماغي أو نتحة التهابية في السحايا القاعدية بتصوير الدماغ.
- عدم الاستجابة الجيدة للمعالجات الاعتيادية لالتهابات السحايا.

ويجب الانتباه إلى أن موجودات السائل الدماغي الشوكي النموذجية لالتهاب السحايا الدرني لوحظت في أقل من نصف المرضى في دراستنا ،فتعداد الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي كان بين (50-500)خلية/مل في 58.5% من الحالات

فقط وفي 19% من الحالات سيطرت العدلات على الصيغة عند البزل الأول،كما كان الغلوكوز طبيعيا لدى 37% من المرضى ،والآحين أقل من 80 ملغ/د.ل في 31% من المرضى (الجداول 8-9).

إن الطرق الجرثومية غير مناسبة للتشخيص الباكر بسبب قلة حساسيتها من جهة وتأخر نتائجها من جهة أخرى،وهنا يبرز دور الPCR للعصية الدرنية في السائل الدماغي الشوكي ، إذ يمكننا من الحصول على النتائج خلال ساعات فقط ،وإن نوعيته العالية تعطينا تشخيص شبه مؤكد بوجود الأعراض السريرية وموجودات الCSF الموحية ،أما النتائج السلبية فيجب أن لا تستبعد التهاب السحايا الدرني عند وجود شك قوي فيه،حيث يلاحظ انخفاض حساسية PCR في بعض الدراسات ومنها دراستنا(33%)،ويعزى ذلك إلى عدة عوامل قد يكون أهمها هو صغر عينة السائل الدماغي الشوكي المأخوذة،إلا أنه ورغم ذلك يعتبر PCR أحد أهم الوسائل التشخيصية السريعة لالتهاب السحايا الدرني،كما أن حساسيته تفوق حساسية الزرع حسب كافة الدراسات تقريبا،فضلا عن نوعيته العالية ،وسرعة الحصول على النتائج إذ يستغرق بضع ساعات فقط ،إلا أن تكلفته المرتفعة نسبيا تجعله قليل الاستخدام خاصة في البلدان النامية.

يلعب كل من تفاعل السلين وصورة الصدر دوراً مكملاً وموجها لتشخيص التهاب السحايا الدرني،ويجب إجراء تفاعل السلين وصورة صدر شعاعية بالوضعين لكافة المرضى للمساعدة في التشخيص ولكشف حالات التدرن الرئوي المرافقة،أما التصوير الشعاعي للدماغ فله أيضا دور هام في تشخيص المرض ،حيث يوجه وجود الاستسقاء خاصة عندما يترافق مع احتشاءات دماغية ونتحة التهابية في السحايا القاعدية إلى التهاب السحايا الدرني ،كما يلعب دورا إنذاريا هاما أيضا،وعليه يجب إجراء تصوير طبقي محوري لكافة المرضى حتى في المراحل الباكرة،ومعالجة الاستسقاء في حال وجوده بالطرق المذكورة سابقا .

إن الدراسة المخبرية الروتينية مثل تعداد الكريات البيض والصيغة الدموية والبروتين الارتكاسي c وسرعة التثفل غير نوعية وهي قلية الفائدة عموما في تشخيص التهاب السحايا الدرني،لكن يجب إجراء شوارد المصل لكافة المرضى حيث تشيع اضطرابات الصوديوم (وخاصة نقصه) في المراحل المتقدمة من التهاب السحايا الدرني،ويجب مراقبتها بشكل متكرر وإصلاحها حسب الضرورة،ويعزى نقص الصوديوم إلى سببين رئيسين:أولهما الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار(SIADH)أما السبب الآخر فهو ضياع الملح الدماغي (cerebral slat wasting) الذي يعتقد أنه ينجم عن زيادة إفراز الببتيد الأذيني المدر

للصوديوم،ويتميز عن (SIADH) بزيادة طرح الصوديوم في البول مع نقص في إفراز الADH .

يعتبر فحص قعر العين أحد الفحوص المتممة الهامة،ويجب إجراؤه في كافة الحالات التي يشك فيها بالتهاب سحايا درني،إذ أنه يعطي فكرة عن الضغط داخل القحف ودرجة تأثر العصب البصري بالتهاب السحايا وارتفاع الضغط داخل القحف(حيث يلاحظ وذمة في الحليمة في المراحل الباكرة وضمور في المراحل المتقدمة)،ويجب توجيه الطبيب الذي يجري تنظير قعر العين خاصة في حالات التدرن الدخني إلى البحث عن الدرنات المشيمية التي تشاهد غالبا في الشبكية المحيطية.

إن المعالجة المبدئية الرباعية (إيزونيازيد ،ريفامبيسين،بيرازيناميد،ستربتومايسين) لمدة شهرين مع إعطاء البردنزولون لمدة 4-6 أسابيع،تبدو مناسبة بالنظر إلى النتائج الجيدة التي تم تحقيقها بالنسبة للمرضى الذين تم كشف المرض باكرا لديهم،وعلى الرغم من حدوث ارتفاع خمائر الكبد لدى 46% من المرضى الذين أمكن متابعتهم لاحقا، إلا أن هذا الارتفاع كان خفيفا في معظم الحالات ولم يتطلب إيقاف المعالجة في أي منها.

لقد حدث تأخر بمراجعة المستشفى أكثر من أسبوع في 96% من الحالات ،وأكثر من 3 أسابيع قي 33% من الحالات،وهذا أمر يصعب السيطرة عليه،لكن الملفت للنظر هو حدوث تأخر بالتشخيص وبدء العلاج داخل المستشفى لأكثر من أسبوع في 60% من الحالات،وهذا وضع 85% من المرضى في المرحلة الثانية أو الثالثة وأدى إلى وفاة 19% من المرضى وحدوث درجة من العقابيل في 67% من الناجين ،ومن المؤسف حقا وجود هذه النسب المرتفعة من العقابيل والوفيات لمرض تتوافر له معالجة فعالة وشافية عند كشفه بشكل باكر.

خلاصة:

إن صعوبة تشخيص التهاب السحايا الدرني في المراحل الباكرة منه يقودنا إلى السعي لمنع حدوث هذا الداء أو التخفيف ما أمكن من حدوثه ،وهذا يتطلب تضافر جهود المجتمع والأطباء ووزارة الصحة ومراكز مكافحة التدرن في المحافظات من أجل كشف الإصابات الجديدة في المجتمع (خاصة الحالات إيجابية القشع والتي تعتبر المصدر الأساسي للعدوى)،وتتبع كافة أفراد العائلة بإجراء صورة صدر شعاعية بسيطة وتفاعل السلين ،ومعالجة الإصابات الجديدة وحالات التدرن الكامن بشكل فعال،وعلى الرغم من الجهود التي تبذلها وزارة الصحة ومديرياتها في

المحافظات لتلقيح جميع أطفال القطر،لا يزال هناك ثغرات هامة في بعض المناطق الريفية التي ينتشر فيها التدرن،ويجب العمل على سد هذه الثغرات.

لقد ثبتت فعالية اللقاح الحالي في التخفيف من حدوث التهاب السحايا الدرني ،إلا أن دوره في التخفيف من حدوث التدرن في المجتمع محدود وغير متفق عليه،إن السيطرة على التدرن في المجتمع يتطلب تحسين ثقافة المجتمع حول هذا المرض بإقامة محاضرات وندوات علمية خاصة في المناطق الموبوءة ،والمتابعة اللصيقة لكل مريض وتأمين الأدوية بشكل دائم،والاتصال هاتفيا أو حتى القيام بزيارات منزلية للأشخاص الذين انقطعوا عن المعالجة.

التوصيات:

إن التوصيات التي يمكن تقديمها بعد الإصابة بهذا المرض:

1. يجب على الأطباء الشك بالتهاب السحايا الدرني لدى كل طفل لديه موجودات سريرية ومخبرية وشعاعية موحية،ويمكن الاستعانة بالنقاط المذكورة سابقاً للمساعدة في التشخيص الباكر للداء.
2. إجراء فحص مباشر لعينات السائل الدماغي الشوكي بالطرق المذكورة سابقا لزيادة حساسية الفحص المباشر بالكشف عن العصيات المقاومة للحمض .
3. إجراء PCR للعصية الدرنية على السائل الدماغي الشوكي باكرا عند الشك بالمرض،ويجب أن يكون حجم عينة ال CSF المأخوذة جيدا ما أمكن (0.5 مل على أقل تقدير).
4. إن إجراء PCR للعصية الدرنية ليس بديلا عن زرع السائل الدماغي الشوكي،ويبقى كشف العصية الدرنية في السائل الدماغي الشوكي هو المعيار الذهبي لتشخيص التهاب السحايا الدرني.
5. يجب التأكيد على أهمية إجراء التحسس الجرثومي لعصية كوخ عندما يتم عزلها وذلك بالتعاون مع مخابر وزارة الصحة لتحديد العصيات ذات المقاومة المتعددة للأدوية والحد من انتشارها حيث أنها بدأت تلاحظ في مجتمعنا بنسب لابأس بها.
6. تنبيه أهالي المرضى عند تخريج أطفالهم على ضرورة متابعة العلاج الدرني،ومراجعة المستشفى أو مراكز مكافحة التدرن في المحافظات،لتقييم الاستجابة السريرية ،ومراقبة حدوث أعراض جانبية للأدوية.

المراجع :

1. Allen, BW, Mitchison, DA. Counts of viable tubercle bacilli in sputum related to smear and culture gradings. Med Lab Sci 1992; 49:94.
2. American Academy of Pediatrics. 2000. Tuberculosis. In Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed.
3. Bannon ,MJ.BCG and tuberculosis. Arch Dis Child 1999; 80:80.
4. Brock, TD. Robert Koch — A Life in Medicine and Bacteriology. Science Tech Publishers, Madison, 1988.
5. CDC, reported tuberculosis in the United States, 2004. Atlanta, GA. US Department of Health and Human Services, CDC. September 2005.
6. Central Nervous System Tuberculosis in Children: A Review of 214 Cases Ahmet Yarami, Fuat Gurkan, Murat Elevli, Murat Söker, Kenan Haspolat, Gökhan Kirba, , and M. Ali Ta, Medical School, Dicle University, Diyarbakir, Turkey, November 1998 .
7. Colditz, GA, Brewer, TF, Berkey, CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271:698 .
8. CT of the brain in tuberculosis meningitis ,a review of 289 patients .Acta Radiol 2000 ;41:13 .
9. Doerr CA, Starke JR, Ong LT Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. J Pediatr. 1995; 127:27-33.
10. Donald,P.R.Burger,P.J.&Becker,W.B.1987. Conventional csf investigations in the diagnosis of meningitis .Journal of Tropical Pediatrics,33:213-216.
11. Ellard,G.A.Humphries,M.J.&Allen,BW1993.Cerebrospinal fluid drug concentration and the treatment of tuberculosis meningitis. American review of respiratory disease, 148:650-655.
12. E.medicine, infectious diseases ,tuberculosis meningitis.
13. Encarta Encyclopedia 2007 (article tuberculosis).

14. Garg, R. K. 1999. Tuberculosis of the central nervous system. Postgrad. Med. J. 75:133-140.
15. Indian journal of tuberculosis, evaluation of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculous meningitis,(2002,49,P 133-137).
16. Journal of Clinical Microbiology, September 2006, p. 3160-3166, Vol. 44, No. 9.
17. Journal of hygiene vol 96 April 1986.
18. Kennedy, D. H., and R. J. Fallon. 1979. Tuberculous meningitis. JAMA. 241:264-268.
19. Kent, PT, Kubica, GP. Public health mycobacteriology: A guide for the level III laboratory. Centers for Disease Control, US PHS. 1985.
20. Kingsely,DP,Hendrickse,WA,Kendall,BE,etal. Tuberculosis meningitis:role of CT in management and prognosis, 1987;50:30 .
21. LN Nguyen, LFF Kox, D Linh, et al. The potential contribution of polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis. Arch Neurol 1996;53:771-6.
22. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study, AU - Aronson NE; Santosham M; Comstock GW; Howard RS; Moulton LH; Rhoades ER; Harrison LHSO - JAMA 2004 May 5;291(17):2086.
23. Long-term status of children treated for tuberculous meningitis in south India, Tuberculosis Research Centre (Indian Council of Medical Research), Chetput, Madras. 1989 Dec;70(4):235-9. 20
24. Microbiology Byte, Progress towards a new tuberculosis vaccine, August 13, 2007.
25. Miller, F. J. W., R. M. E. Seale, and N. M. Taylor. 1963. Tuberculosis in children. Little Brown, Boston, MA. 77.
26. Nelson textbook of pediatrics(18_{th} edition), tuberculosis.
27. Ormerod, L. P. 1998. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch. Dis. Child 78:169—171.
28. Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam, Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis, Journal of Clinical Microbiology. 2004 Jan;42(1):378-9.

29. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis, AU - Dastur DK; Manghani DK; Udani PM, SO - Radiol Clin North Am. 1995 Jul;33(4):733-52.
30. Rich,A.R. & McCordok ,H.A. 1933. The pathogenesis of tuberculosis meningitis.
31. Rodrigues, LC, Diwan, VK, Wheeler, JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22:1154.
32. Rodrigues, LC, Pereira, SM, Cunha, SS, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomized trial. Lancet 2005; 366:1290.
33. Schoeman,JF,Donald,PR,VanZyl, L .et al 1991. Tuberculosis hydrocephalus: comparison of different treatments with regard to ICP ,Developmental medicine and child neurology,33:396-405.
34. Schoeman,JF,VanZyl,LE,Laubscher,JA,Donald, PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure ,computed tomography findings, and clinical outcome in young children with tuberculosis meningitis. Pediatrics 1997;99:226 .
35. Seth P, Ahuja GK, Bhanu NV, et al. Evaluation of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis 1996;77:353-357.
36. Textbook of pediatric infectious diseases, 4th edition.
37. Thrombogenic intracranial vasculitis in tuberculous meningitis. A 20 year "post mortem" survey. AU - Poltera AA, SO - Acta Neurol Belg 1977 Jan-Feb;77(1):12-24.
38. Thwaites' Diagnostic Scoring and the Prediction of Tuberculous Meningitis, Med Princ Pract 2005;14:151–154.
39. Thwaites, GE, Lan, NT, Dung, NH, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. J Infect Dis 2005; 192:79.
40. TI - Extrapulmonary tuberculosis in the United States, AU Farer LS; Lowell AM; Meador MP, SO - Am J Epidemiol 1979 Feb;109(2):205-17.

41. Tuberculous meningitis. AU - Kennedy DH; Fallon RJ, SO - JAMA 1979 Jan 19;241(3):264-8.
42. van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ,et al. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:1028–35.
43. van Soolingen, D, Hoogenboezem, T, de Haas, PE, et al. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. Int J Syst Bacteriol 1997; 47:1236.
44. Who report 2008(global tuberculosis control surveillance planning, financing).

45. النشرة الوبائية السورية،المجلد الثاني،العدد2، 2008 .
46. الخطة العالمية لدحر التدرن 2006-2015 ،منشورات منظمة الصحة العالمية،المكتب الإقليمي لشرق المتوسط ،القاهرة.
47. التهاب السحايا الدرني عند الأطفال ،د.هزار سابا ، بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال 1990، مستشفى الأطفال،كلية الطب ،جامعة دمشق.